

Université de Montréal

Comparaison des potentiels évoqués cognitifs de patients présentant des tics chroniques simples ou complexes

par
Geneviève Sauvé

Département des sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Science (MSc.)
en sciences biomédicales
option sciences psychiatriques

Août, 2014

© Geneviève Sauvé, 2014

Université de Montréal
Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé :
Comparaison des potentiels évoqués cognitifs de patients présentant des tics chroniques simples
ou complexes

Présenté par
Geneviève Sauvé

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. David Luck
Président-rapporteur

Dr. Marc E. Lavoie
Directeur de recherche

Dre. Patricia Conrod
Membre du jury

Résumé

Les tics affectent 1 % des individus et sont associés avec une diminution de la qualité de vie. L'importante hétérogénéité phénoménologique retrouvée chez ceux-ci représente un obstacle majeur pour l'évaluation et le traitement de ces symptômes, et explique potentiellement la présence de données neurobiologiques contradictoires. Certaines variables rarement contrôlées, comme la complexité des tics et la demande motrice des tâches pourraient expliquer l'hétérogénéité de ces résultats. Une meilleure compréhension des processus cognitifs affectés pourrait être atteinte par l'étude de la chronométrie des événements cérébraux. Ainsi, notre objectif était d'évaluer l'impact de la complexité des tics et du type de réponse sur les potentiels électrocorticaux liés à l'inhibition, à l'attention et à la mémoire de patients tics. Nous avons comparé 12 patients présentant des tics simples avec 12 patients atteints de tics complexes, qui furent appariés à 15 participants contrôles sains. Deux tâches *oddball* furent accomplies, dont l'une exigeait une réponse motrice et l'autre une réponse non-motrice (compter le nombre de stimuli). Durant ces tâches, nous avons enregistré des composantes électrocorticales indexant des processus d'attention (P200), d'inhibition (N200) et de mémoire (P300). Pour la tâche non-motrice, nos résultats révélèrent une N200 plus ample chez les deux groupes de patients tics et une P300 réduite seulement chez ceux avec des tics simples. Quant à la tâche motrice, les deux groupes de patients tics présentaient une P300 réduite. Selon nos résultats, la complexité des tics et la demande motrice des tâches peuvent affecter les mécanismes neuronaux sous-tendant les différentes étapes du traitement de l'information.

Mots-clés : Syndrome de Gilles de la Tourette, tic, complexité, potentiels-évoqués cognitifs, impulsivité, P200, N200, P300, oddball.

Abstract

Tic disorders affect up to 1 % of individuals worldwide and are associated with social stigma. A major obstacle to these disorders' evaluation and treatment is the large heterogeneity of phenotypes, which could explain the important number of conflicting neurobiological data. Certain variables, like tic complexity and tasks' cognitive demand, could explain these heterogeneous results. We propose that a better understanding of cognitive impairments often seen in tic disorders could be obtained by studying the chronometry of electrocortical activity underlying inhibition, attention, memory and motor processes. Our aim was to evaluate the impact of tic complexity as well as task response demand on tic patients' electrocortical profiles. Thus, we compared 12 patients exhibiting simple tics to 12 patients showing complex tics, and matched them to 15 healthy control participants. All participants performed two *Oddball* tasks in which one required a motor response (button press) and the other a non-motor response (counting). During both tasks, electrophysiological components were recorded, serving as indices of processes underlying attention (P200), inhibition (N200) and memory (P300). Our results revealed that for the non-motor task, both groups of tics patients had an enhanced N200, while only those with simple tics showed a reduced P300. For the motor task, both groups of tics patients exhibited a decreased P300. According to our results, both tic complexity and motor demand can affect neural mechanisms of the processing stream. Conflicting results found in previous studies might have been confounded by tic complexity as well as task motor requirements.

Keywords : Gilles de la Tourette Syndrome, tic, complexity, event-related potentials, impulsivity, P200, N200, P300, oddball.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Chapitre 1 - Introduction..... | 1 |
| 1. Mise en contexte | 1 |
| 1.1. Historique des tics..... | 1 |
| 1.2 Définitions, classification et évaluation des tics | 2 |
| 2. Les troubles des tics chroniques et le Syndrome Gilles de la Tourette | 5 |
| 2.1 Phénoménologie..... | 5 |
| 2.2 Épidémiologie | 11 |
| 2.3 Hypothèses étiologiques | 13 |
| 2.4 Impact des tics sur la qualité de vie | 20 |
| 2.5 Traitements disponibles | 20 |
| 3. Étude du profil neurocognitif des individus atteints de tics..... | 25 |
| 3.1 Motricité..... | 25 |
| 3.2 Attention | 30 |
| 3.3 Mémoire..... | 36 |
| 3.4 Fonctions exécutives | 41 |
| 3.5 Méthodologie utilisée, l'électrophysiologie..... | 49 |
| 4. Objectifs de l'étude | 64 |
| 5. Hypothèses de l'étude | 69 |
| 5.1 Données comportementales | 69 |
| 5.2 La composante P200 | 69 |
| 5.3 La composante N200 | 69 |
| 5.4 La composante P300 | 70 |
| Chapitre 2 – Article : Event-related potentials of persistent chronic tic patients exhibiting simple or complex motor symptoms..... | 71 |
| Abstract..... | 71 |
| 1. Introduction..... | 72 |
| 2. Materials and methods | 75 |
| 2.1 Participants..... | 75 |
| 2.2 Clinical assessment of comorbidity | 76 |

| | |
|---|-----|
| 2.3 Clinical assessment of tics | 77 |
| 2.4 Experimental assessment and recordings..... | 78 |
| 2.5 Statistical analyses | 79 |
| 3. Results..... | 80 |
| 3.1 Sociodemographic and clinical description | 80 |
| 3.2 Motor Oddball task | 84 |
| 3.3 Non-Motor Oddball task..... | 88 |
| 4. Discussion | 94 |
| 4.1 Summary of findings..... | 94 |
| 4.2 The P200 component is not sensitive to tic symptoms | 94 |
| 4.3 N200 frontal delay and overactivation is related to symptom frequency | 95 |
| 4.4 Do the P300 reflect core neural mechanisms related to tic complexity? | 97 |
| 4.5 Limitations and future directions | 99 |
| 4.6 Conclusions..... | 99 |
| Chapitre 3 – Discussion | 100 |
| 1. Résumé des résultats | 100 |
| 2. Profils sociodémographiques et cliniques..... | 100 |
| 3. Performances normales aux tâches <i>Oddball</i> | 104 |
| 4. Impact de la complexité des tics et du type de réponse sur les profils neurocognitifs électrocorticaux..... | 104 |
| 4.1 La composante P200 : processus attentionnels primaires..... | 104 |
| 4.2 La composante N200 : processus liés à la surveillance des conflits..... | 107 |
| 4.3 La composante P300 : processus d’actualisation contextuelle en mémoire de travail | 111 |
| 5. Impacts cliniques de l’étude de la complexité motrice des tics | 115 |
| 6. Limites et perspectives futures..... | 118 |
| Chapitre 4 – Conclusion..... | 121 |

Liste des tableaux

Tableau du mémoire

Tableau I. Résumé des caractéristiques phénoménologiques des tics

Tableaux de l'article

Table I. Socio-demographic and clinical characteristics

Table II. Tic-related severity scores

Liste des figures

Figures du mémoire

- Figure 1.** Schéma explicatif du fonctionnement des ganglions de la base.
- Figure 2.** Illustration de l'organisation somatotopique du cortex moteur primaire.
- Figure 3.** Illustration des différentes régions corticales impliquées dans les circuits moteurs.
- Figure 4.** Illustration des aires de bas (e.g., V1, V2) et de haut (e.g., LO) niveau impliquées dans les fonctions attentionnelles.
- Figure 5.** Illustration du cortex cingulaire.
- Figure 6.** Identification de l'insula, une structure sous-corticale impliquée dans l'engagement attentionnel.
- Figure 7.** Localisation des différents lobes du cerveau.
- Figure 8.** Illustration du précunéus, une structure impliquée dans les habiletés de planification.
- Figure 9.** Localisation du cortex cingulaire, région corticale impliquée dans plusieurs domaines cognitifs, comme la motricité et les fonctions exécutives.
- Figure 10.** Illustration du cortex orbitofrontal (1), du cortex préfrontal latéral (2), du cortex ventromédian (3) et du système limbique (4).
- Figure 11.** Schéma explicatif de l'enregistrement des potentiels évoqués cognitifs.
- Figure 12.** Schéma explicatif du design expérimental.

Figures de l'article

- Figure 1A.** Event-related potentials waveforms for the rare and frequent conditions in the motor task.
- Figure 1B.** Event-related potentials waveforms for the rare and frequent conditions in the non-motor task.
- Figure 1C.** Event-related potentials subtraction waveforms for the oddball effect in the motor and non-motor tasks.
- Figure 2A.** P300 interaction effect of Group by Condition by Region in the motor task.
- Figure 2B.** P300 interaction effect of Group by Condition by Region in the non-motor task.
- Figure 3.** N200 interaction effect of Group by Condition by Region by Hemisphere for the non-motor task.

Liste des abréviations

ADHD : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, **BAI** : Beck Anxiety Inventory, **BDI** : Beck Depression Inventory, **BFRD** : Body-Focused Repetitive Behaviors Disorder, **BIS** : Barratt Impulsiveness Scale, **BOLD** : Blood-Oxygen Level Dependent, **DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, **EEG** : Electroencephalography, **ERP** : Event-Related Potentials, **fMRI** : functional Magnetic Resonance Imaging, **GABA** : Gamma-Aminobutyric acid, **GB** : Ganglions de la base, **ICD** : International Classification of Diseases, **IRMa** : Imagerie par Résonance Magnétique anatomique, **IRMf** : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle, **IUSMM** : Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal, **OC** : Obsessive-Compulsive, **OCD** : Obsessive-Compulsive Disorder, **PANDAS** : Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections, **PÉC** : Potentiels Évoqués Cognitifs, **SCID** : Structured Clinical Interview for DSM disorders, **SGT** : Syndrome de Gilles de la Tourette, **STOP** : Style of Planning action, **TDA/H** : Trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité, **TOC** : Trouble Obsessif-Compulsif, **TSGS** : Tourette Syndrome Global Scale, **VOCI** : Vancouver Obsessional Compulsive Inventory, **YGTSS** : Yale Global Tic Severity Scale.

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, Dr. Marc Lavoie, qui eut la générosité de m'accueillir dans son laboratoire au tout début de mon parcours académique. Je tiens à souligner son immense disponibilité, sa compréhension et son encadrement exemplaire. Au sein du laboratoire de psychophysiologie cognitive et sociale, j'ai aussi eu la chance de côtoyer des individus extraordinaires et j'aimerais notamment remercier : Martine Germain, technicienne en électrophysiologie et assistante de recherche, qui a grandement contribué à l'élaboration de mon savoir ; Simon Morand-Beaulieu, étudiant au MSc avec qui j'ai eu la chance de travailler au sein du laboratoire et dans certains cours à l'Université de Montréal ; Stéphanie Grot, étudiante au MSc avec qui j'ai traversé le baccalauréat et la maîtrise en sciences biomédicales ; ainsi que Dr. Kieron O'Connor, qui n'a pas hésité pas à m'inclure dans son équipe. De plus, j'aimerais remercier mon jury d'évaluation qui, par leurs commentaires judicieux, a contribué à l'enrichissement du présent document.

J'aimerais aussi remercier tous les participants qui prirent part à nos projets de recherche. Sans vous, sachez que la compréhension des troubles psychiatriques et l'amélioration des traitements ne pourraient pas avancer au présent rythme.

De plus, j'aimerais remercier ma famille et mes amis qui ont toujours cru en moi. Et finalement, j'aimerais remercier mon amoureux, Jean-Marc, pour m'avoir encouragée, endurée, réconfortée, soutenue et comprise durant cette aventure qui ne fait que commencer !

Chapitre 1 - Introduction

1. Mise en contexte

1.1. Historique des tics

Le Syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) porte le nom du neurologue français Georges Gilles de la Tourette qui, en 1885, a décrit une série de neuf cas présentant des symptômes moteurs qu'il caractérisait « d'incoordination motrice accompagnée d'écholalie¹ et de coprolalie² » (Gilles de la Tourette, 1885). Le cas le plus célèbre est celui de la Marquise de Dampierre, qui fut préalablement traitée par Jean-Marc Itard en 1825, et qui avait à l'époque reçu le diagnostic de « névrose locomotrice » (Itard, 1825). À l'âge de 7 ans, la Marquise présentait des « contractions convulsives » situées près des mains et des bras (Gilles de la Tourette, 1885, p. 24). Itard rapporte une certaine progression de la maladie en ce que « le spasme s'éta [it] propagé aux organes de la voix et de la parole » (Gilles de la Tourette, 1885, p. 24). Ces *spasmes* se présentaient notamment en l'absence de « délire et de troubles des facultés mentales » (Gilles de la Tourette, 1885, p. 24). Les autres cas décrits par Gilles de la Tourette présentaient aussi ces *spasmes* moteurs, suivis par des tics coprolaliques.

C'est seulement en 1968 que Shapiro & Shapiro ont publié le premier article portant sur le traitement pharmacologique, à l'Haloperidol, du syndrome qui portait alors le nom de Syndrome de Gilles de la Tourette (Shapiro & Shapiro, 1968). Quelques échecs avec des molécules comme le pentobarbitone, le diazepam, l'imipramine et l'amiriotyline précédèrent le traitement à l'Haloperidol. Pour la patiente présentée dans l'article de Shapiro & Shapiro, les tics moteurs et vocaux ont disparu suite à un dosage de 3 mg par jour. Quelques effets secondaires comme de l'akinésie³ et du parkinsonisme furent rapportés pour des doses plus élevées (e.g., 10 mg par jour).

¹ L'écholalie est la répétition involontaire des mots/phrases des autres (Rostain, 2010).

² La coprolalie est l'expression vocale involontaire d'obscénités (Rostain, 2010).

³ L'akinésie représente la difficulté d'initiation de mouvements (Colosimo, 2011).

Un peu plus tard, le syndrome fit son apparition dans la troisième version du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM) (American Psychiatric Association, 1980) sous la catégorie des troubles habituellement diagnostiqués pendant la première enfance, deuxième enfance ou adolescence. Les critères originaux sont restés relativement stables au fil des différentes versions du DSM ; seuls les âges d'apparition, la présentation conjointe des tics moteurs et vocaux furent sujets à changement (se référer aux Annexes 1 et 2 pour un aperçu de l'évolution des critères diagnostiques ainsi qu'une description détaillée de ceux-ci).

Ainsi, bien que le SGT et les autres troubles des tics étaient autrefois considérés comme des symptômes psychologiques étranges, ces derniers font maintenant l'objet d'une meilleure compréhension par la population clinique et une acceptation populaire grandissante se laisse entrevoir.

1.2 Définitions, classification et évaluation des tics

Définitions

Avant tout, notons que les troubles des tics⁴ sont des affections neuropsychiatriques qui apparaissent majoritairement durant l'enfance. Selon l'Association Américaine de Psychiatrie (American Psychiatric Association, 2013), les tics sont des mouvements ou des vocalisations rapides, récurrents et non-rythmiques d'apparition soudaine⁵.

En théorie, l'expression comportementale des tics est sans limite. En pratique clinique, on observe cependant certains tics de manière plus typique. Par exemple, Martino et Mink (2013) rapportent notamment que les manifestations initiales de tics les plus fréquemment rencontrées sont les clignements des yeux et les reniflements. Une description plus détaillée des types de tics est présentée à la section 2.1 du chapitre 1.

⁴ Se référer à l'Annexe 4 pour une description de l'ensemble des diagnostics présents dans les troubles associés aux tics.

⁵ Parallèlement, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (World Health Organization, 2010) définit les tics de manière similaire, comme étant des mouvements moteurs ou des productions vocales de nature involontaire, rapides, récurrents, non-rythmiques, d'apparition soudaine et ne servant aucun but apparent.

Classification

Puisque les tics se manifestent sous toutes sortes de formes, une classification des tics selon leur nature (moteur ou vocal) et leur complexité (simple ou complexe) fut mise en place (Harcherik, Leckman, Detlor, & Cohen, 1984). Ainsi, les tics moteurs simples sont habituellement de courte durée et impliquent peu de muscles squelettiques, comme dans le clignement des yeux ou le haussement des épaules. Quant aux tics vocaux simples, ils sont représentés par la production de sons sans signification (e.g., se racler la gorge ou grogner). De leur côté, les tics moteurs complexes sont des séquences de mouvements plus longues et impliquant plusieurs groupes de muscles de manière organisée, comme des contorsions du visage ou des comportements auto-mutilatoires. Au niveau vocal complexe, on dénote la production de mots ou de phrases, tel qu'observé dans l'écholalie (i.e., répéter les mots des autres) et la coprolalie (i.e., dire involontairement des obscénités à haute voix) (American Psychiatric Association, 2013). Les tics peuvent aussi être caractérisés par leur localisation anatomique, fréquence, durée et nombre⁶ (Cohen, Leckman, & Bloch, 2013).

Évaluation

Afin de caractériser le profil de tics que présentent leurs patients, les cliniciens disposent d'outils standardisés, notamment le *Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)* (Leckman et al., 1989). Il s'agit d'une entrevue semi-structurée pour laquelle un score global (0-100) est obtenu selon 5 différents domaines mesurant : le nombre de tics, leur fréquence, intensité, complexité ainsi que l'interférence engendrée sur les tâches quotidiennes. Parallèlement, une autre dimension atteste de l'envergure des problèmes interpersonnels, scolaires et occupationnels affectés par les tics. Lors de sa validation, l'outil a démontré une excellente consistance interne (Alpha de Cronbach $\alpha=.93$) (Storch et al., 2005). De plus, les scores du YGTSS ont fortement corrélé avec le *Tourette Disorder Scale - Parents Rated*⁷ (Pearson $r=.67$, $p.<.001$) (Storch et al., 2005) attestant d'une bonne validité convergente. Des

⁶ Des séquences vidéo mettant en scène des patients présentant différents types de tics peuvent être retrouvés dans le matériel supplémentaire (disponible en ligne) de l'article de Martino et Mink (2013).

⁷ Le *Tourette Disorder Scale – Parents Rated* évalue la sévérité des symptômes associés aux tics, comme l'inattention et la présence d'obsessions et de compulsions (Shytle et al., 2003).

analyses corrélationnelles ont également démontré de faibles associations entre les scores totaux du YGTSS et d'autres échelles mesurant des construits théoriquement indépendants du SGT [e.g, *Multidimensional Anxiety Scale for Children* (Pearson $r = .22$, $p > .05$) (Storch et al., 2005) et le *Children's Depression Inventory* (Pearson $r = .18$, $p > .05$) (Storch et al., 2005)], démontrant une bonne validité discriminante pour le YGTSS. L'instrument possède également un bon accord inter-juges, qui fut attesté par trois cliniciens expérimentés en SGT (Spearman $r = .93$) (Walkup, Rosenberg, Brown, & Singer, 1992). Le score global du YGTSS ainsi que les sous-échelles associées ont obtenu une excellente stabilité temporelle (fidélité test-retest) lorsque celle-ci fut mesurée à un intervalle de 47 jours (corrélations intra-classe variant entre $= .77$ et $.90$) (Storch et al., 2005).

Complémentairement, les cliniciens peuvent également utiliser le questionnaire *Tourette Syndrome Global Scale* (TSGS), un outil similaire au YGTSS, afin de documenter la sévérité et l'impact social des tics chez un patient. Afin de coter le TSGS, on combine les observations effectuées lors de l'évaluation clinique avec celles rapportées par le patient, les parents et le personnel de l'école (pour les enfants). Deux domaines, la sévérité des tics et le fonctionnement social, contribuent de manière équivalente au calcul d'un score global variant de 0 (aucun symptôme) à 100 (pire SGT possible). La sévérité des tics est établie en fonction de la fréquence et de la perturbation (*disruptiveness*) des tics. Le fonctionnement social est, quant à lui, mesuré par la présence/absence de problèmes de conduite, d'agitation motrice et de problèmes scolaires/occupationnels. Lors de sa validation, l'instrument a démontré une bonne fiabilité inter-juge ($\kappa = 0.77$, $p < .001$), validité de construit ($r = 0.46-0.99$, $p < .05$) et validité concurrente (avec le *Children-Global Assessment Scale*, $r = -0.89$, $p < .001$) (Harcherik et al., 1984).

Il existe plusieurs autres échelles mesurant différents aspects associés aux troubles des tics, mais celles-ci sont beaucoup moins utilisées en recherche (pour une revue voir (Cohen et al., 2013).

2. Les troubles des tics chroniques et le Syndrome Gilles de la Tourette

2.1 Phénoménologie

Tableau 1. Résumé des caractéristiques phénoménologiques des tics

| DOMAINE | MANIFESTATION |
|----------------|---|
| Temporel | <ul style="list-style-type: none">• Apparition des tics durant l'enfance• Apparition de tics moteurs, ensuite de tics vocaux• Augmentation et apogée de la sévérité des tics• Diminution marquée des tics à l'âge adulte• Fluctuation temporelle des tics |
| Anatomique | <ul style="list-style-type: none">• Premiers tics typiques à apparaître sont près des yeux• Évolution rostrocaudale des tics moteurs• Tics auto-mutilatoires |
| Contextuel | <ul style="list-style-type: none">• Diminution des tics en périodes de concentration ou d'exercice physique• Exacerbation des tics en périodes de stress, anxiété, fatigue, etc. |
| Moteur | <ul style="list-style-type: none">• Suppressibilité des tics• Tension musculaire• Périodes de rebond des tics |
| Sensoriel | <ul style="list-style-type: none">• Sensations prémonitoires• Hypersensibilité sensorielle |
| Cognitif | <ul style="list-style-type: none">• Tics mentaux (compter, symétrie, etc.) |
| Psychiatriques | <ul style="list-style-type: none">• Troubles concomitants (TDA/H, TOC, humeur, impulsivité) |

Caractéristiques temporelles

Tel que mentionné précédemment, les troubles des tics sont des affections neurodéveloppementales, pour lesquels les symptômes apparaissent généralement entre l'âge de 5 et 8 ans (Martino & Mink, 2013). De plus, on rapporte que pour 95 % des patients, l'âge

d'apparition des tics se situe entre 4 et 13 ans (Martino & Mink, 2013). En utilisant des courbes de croissance, Leckman et al. (1998) ont proposé un modèle pour illustrer l'évolution de la sévérité des tics dans le temps. Leurs données suggèrent une augmentation de la sévérité et de la complexité des tics avec l'âge et l'existence d'une période, qui se retrouve habituellement à l'âge de 10 ans à 12 ans, durant laquelle les tics sont les plus imposants (Leckman, 2003 ; Leckman et al., 1998). En moyenne, la sévérité des tics lors de cette période atteint 29,8/50 dans la sous-échelle tic du YGTSS, ce qui correspond à une intensité modérée (Leckman et al., 1998). Après le passage de cette période, la sévérité des tics tend à diminuer chez certains individus, et on estime qu'environ 50 % des patients ne présenteront plus de tics observables à l'âge adulte (Leckman et al., 1998). Il faut cependant être prudent concernant les données de prévalence à l'âge adulte, puisque les patients qui ont reçu le diagnostic de SGT durant l'enfance ont tendance à considérer qu'ils ne présentent plus de tics à l'âge adulte, probablement en raison de la grande diminution de la sévérité de ceux-ci avec le temps. C'est ce que Pappert, Goetz, Louis, Blasucci, et Leurgans (2003) ont observé dans leur étude longitudinale prospective ; des 31 adultes interviewés, l'ensemble de ceux-ci déclarait ne plus présenter de tics alors que les cliniciens-experts de l'étude ont observé des évidences objectives de tics dans 90 % de l'échantillon. Burd et al. (2001) ont également observé un phénomène similaire, c'est-à-dire une diminution de la sévérité des tics dans 79 % de leur échantillon suivi longitudinalement.

Dans le SGT, les premiers tics à apparaître sont habituellement simples, moteurs et concentrés autour des yeux ou du visage (Cohen et al., 2013 ; Martino & Mink, 2013). Les tics vocaux ont tendance à se dévoiler plus tardivement, en moyenne vers l'âge de 11 ans (Robertson, 2008a). Tout comme les tics moteurs, les premiers tics vocaux ont tendance à être simples (i.e., sons) pour ensuite évoluer dans leur complexité (i.e., mots ou phrases).

Les tics ont une composante caractéristique bien particulière, c'est-à-dire que leur expression fluctue dans le temps (*wax and wane*). Les patients peuvent donc ne présenter aucun tic pendant certaines périodes de temps, allant de quelques jours à quelques mois⁸

⁸ Cet élément était notamment au cœur du développement de la 5^e version du DSM, dans laquelle le critère concernant la période maximale pour démontrer une absence de tic fut révisée (voir Annexe 1).

(American Psychiatric Association, 1980). Ce phénomène peut notamment biaiser les résultats obtenus dans les essais cliniques et méprendre les cliniciens dans le changement des doses de traitements pharmacologiques. Lin et al. (2002) ont observé l'évolution de la sévérité des tics dans une cohorte d'enfants évalués à chaque mois pendant près de 3 ans. Bien qu'ils aient noté une très grande variabilité intra-individuelle, les auteurs rapportent qu'un changement mensuel de 9 points sur l'échelle des tics du YGTSS suggère une exacerbation ou diminution notable de la sévérité des tics et non pas une fluctuation passagère (Lin et al., 2002).

Caractéristiques anatomiques

Chez un même individu, la position anatomique des tics pourra se manifester à différents endroits durant le décours de la maladie. Par exemple, un individu pourrait voir son clignement des yeux se transformer en haussement d'épaules pour ensuite évoluer en mouvements plus complexes impliquant les bras et les doigts. Ainsi, on rapporte que les tics moteurs évoluent suivant un patron général rostrocaudal (Martino & Mink, 2013).

Dans certains cas, les tics sont dirigés vers l'individu et peuvent provoquer des blessures graves à divers degrés. Ainsi, les tics auto-mutilatoires ont des conséquences non seulement physiques, mais aussi fonctionnelles, émotionnelles et sociales. On rapporte que jusqu'à 60 % des patients présentant un SGT ont des comportements auto-mutilatoires (Mathews et al., 2004). Tout comme les tics moteurs non-mutilatoires, l'expression comportementale des tics auto-mutilatoires est extrêmement variée. On rapporte notamment que des patients se frappent, se cognent la tête contre des murs ou des objets et s'endommagent les yeux par des coups de doigts (traduction libre de *self-poking*).

Caractéristiques contextuelles

Les tics peuvent être exacerbés ou diminués dépendamment du contexte ou de l'état dans lequel se trouve l'individu. On rapporte notamment que les tics ont tendance à être plus fréquents et intenses en période de stress, d'anxiété, de fatigue ou d'ennui. À l'inverse, lorsque l'individu est concentré, fait du sport ou est en état de relaxation, on dénote l'absence de tics (Conelea & Woods, 2008). O'Connor et al. (O'Connor, Gareau, & Blowers, 1993, 1994) ont notamment observé que certaines situations peuvent comporter un risque de tic élevé, alors que d'autres sont à très faible risque. Notons que ces situations peuvent engendrer un impact

différent d'un individu à l'autre. Par exemple, se trouver au travail peut diminuer les tics d'un individu alors que pour une autre personne cette situation les augmente. Suite à l'analyse fonctionnelle de ces situations, les auteurs ont émis l'hypothèse que les construits cognitifs sous-jacents (e.g., anticipation d'une situation négative, frustration, impatience) pouvaient mieux expliquer les différences interindividuelles observées dans les situations à risque (O'Connor, 2001). La découverte de ces résultats les a notamment menés à l'élaboration d'une thérapie cognitivo-comportementale qui est présentée à la section 2.5 du chapitre 1.

Parallèlement, les cliniciens tendent à rapporter que la fluctuation observée dans la sévérité des tics pourrait être associée à la survenue d'événements stressants (e.g., conflits interpersonnels, problèmes d'argent). Toutefois, dans une étude longitudinale prospective menée chez des enfants ($n = 25$) et des adultes ($n = 32$), Hoekstra, Steenhuis, Kallenberg, et Minderaa (2004) ont observé une faible association entre les événements stressants et l'augmentation de la sévérité des tics et ce, seulement pour certains individus dans les deux échantillons. Ils en concluent donc que contrairement à la perception clinique, les événements stressants de la vie ne sont généralement pas associés avec la fluctuation observée dans la sévérité des tics. Ces résultats suggèrent donc que la fluctuation des tics pourrait être majoritairement expliquée par des anomalies neurobiologiques plutôt qu'associée à des éléments stressants de la vie de tous les jours.

Caractéristiques motrices

Les tics sont également suppressibles, c'est-à-dire que certains individus sont capables de retenir l'exécution de leur(s) tic(s) pour une certaine période de temps, allant de quelques secondes à quelques minutes (Banaschewski, Woerner, & Rothenberger, 2003). Cette suppressibilité n'est pas sans coût, puisqu'on rapporte qu'une tension (musculaire et/ou cognitive) très désagréable s'intensifie durant la période où le patient retient ses tics. L'augmentation atteint éventuellement son apogée et devient si insoutenable que la personne cède à la pression de son tic. Celle-ci, en exécutant son tic, se libère toutefois de cette sensation devenue insupportable... du moins jusqu'au prochain tic. C'est suite à la suppression prolongée de ces tics que l'on peut observer une manifestation subséquente plus massive de ceux-ci, en fréquence et en intensité (phénomène de rebond). En d'autres termes,

un individu peut par exemple « retenir » ses tics lorsqu'il se trouve avec des clients, et les « laisser sortir » une fois retourné seul dans son bureau, au coût d'une plus grande quantité de tics.

Caractéristiques sensorielles

La suppressibilité des tics est possible notamment puisque les patients développent une expertise à percevoir l'arrivée de leurs tics. Ce phénomène est mieux connu sous le terme de « sensations prémonitoires (Rajagopal, Seri, & Cavanna, 2012), anciennement connu comme le phénomène de tics sensoriels (Cohen et al., 2013). Il fut notamment rapporté qu'une très grande proportion de patients atteints de troubles des tics (jusqu'à 92 %) (Kwak, Dat Vuong, & Jankovic, 2003), est capable de reconnaître lorsqu'un tic est sur le point de surgir. Ils peuvent ainsi le « contrôler » en l'inhibant pendant quelques moments.

Le premier à avoir fait état de ce phénomène est Joseph Bliss, un homme aux capacités d'introspection impressionnantes ayant vécu avec le SGT pendant 62 ans (Bliss, 1980). Pendant plus de 35 ans, Bliss a minutieusement consigné ses pensées et impressions sur son expérience subjective des événements qui précédaient, accompagnaient et suivaient ses nombreux tics. Bliss était aux prises avec de multiples tics vocaux (e.g., bruits nasaux, grincement des dents) et moteurs (e.g., clignement des yeux, secousses des bras et des jambes), de même que des sensations de membres fantômes⁹ et une hypersensibilité sensorielle (voir ci-dessous). Il fut donc un des premiers à soumettre l'idée que les tics ne sont pas des mouvements involontaires, mais bien des actions/sons que l'individu contrôle tout en étant prisonnier des sensations prémonitoires.

Un autre phénomène rapporté par les patients atteints de tics est une hypersensibilité sensorielle. On rapporte qu'environ 80 % des individus présentant un SGT ont une sensibilité accrue aux stimuli externes ; surtout pour les sons, la lumière, les odeurs et le toucher (Belluscio, Jin, Watters, Lee, & Hallett, 2011). Au quotidien, les patients avec une hypersensibilité tactile rapporteront par exemple, qu'une étiquette de vêtement les dérange

⁹ Les sensations de membres fantômes sont habituellement retrouvées chez les personnes ayant subi une amputation. Ils rapportent une conscience sensorielle du membre comme s'il était encore attaché à leur corps (Aldington et al., 2014).

constamment, contrairement à la population saine qui peut affirmer que la sensation d'une étiquette disparaît après quelques minutes.

Caractéristiques cognitives

Une autre catégorie de tics est parfois mentionnée par certains auteurs. Cette catégorie englobe les « tics mentaux », nommés ainsi puisqu'ils ne sont ni moteurs, ni vocaux. Par exemple, dans un échantillon de 166 patients tics, Worbe, Mallet, et al. (2010) rapportent que près de 25 % des patients présentaient des comportements cognitifs répétitifs. Parmi ceux-ci, certains comptaient ou entreprenaient des actions en raison de besoins axés sur la symétrie et/ou le sentiment juste (traduction libre de *just right phenomena*). De manière externe, ces comportements peuvent grandement ressembler à des compulsions (comme dans le Trouble Obsessif-Compulsif ; TOC). Cependant, il ne s'agit pas de TOC, puisque les tics ne sont pas précédés de pensées anxiogènes et sont plutôt exécutés dans le cadre d'un besoin (traduction libre de *urge to do*). C'est ce type de symptômes qui rend parfois le diagnostic difficile à poser compte tenu du grand taux de troubles concomitants présent dans les troubles des tics (voir section suivante).

Caractéristiques psychiatriques

Un autre phénomène caractéristique présent chez les individus atteints de tics est la présence imposante de troubles psychiatriques concomitants. On rapporte notamment que jusqu'à 90 % des patients atteints de tics possèdent un ou plusieurs autres diagnostics psychiatriques (Freeman et al., 2000). Les plus fréquents sont i) le trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité (TDA/H), ii) le trouble obsessionnel-compulsif (TOC), iii) les troubles de l'humeur (comme la dépression et l'anxiété), et iv) les troubles de l'impulsivité. De plus, Robertson (2012) rapportent que 36 % des patients SGT ont trois autres diagnostics concomitants. En raison de la grande prévalence de troubles concomitants, il est difficile de départir quels symptômes (autres que les tics) sont principalement associés au SGT, de ceux qui sont principalement associés aux troubles concomitants. Ainsi, des questions importantes comme, « *Le SGT est-il en soi accompagné d'une composante d'hyperactivité, ou s'agit-il véritablement d'un TDA/H concomitant ?* » demeurent pour l'instant sans réponse. De fait, on peut penser que ces symptômes concomitants, non-liés à la présence de tics, peuvent avoir un

impact important sur (i) les profils cognitifs des patients SGT, (ii) sur les traitements prescrits et (iii) sur l'avancement des connaissances scientifiques. Pour la majorité des études portant sur le SGT retrouvées dans la recension des écrits scientifiques, on rapporte des conclusions tirées d'échantillons composés de patients présentant à la fois un diagnostic SGT, de même que d'autres troubles psychiatriques concomitants. Ces données ont un impact thérapeutique important car cela pourrait favoriser la prescription de traitements superflus, qui, au final pourraient compromettre l'efficacité de ces mêmes interventions. De surcroît, les symptômes des troubles concomitants observés chez les patients tics ne semblent pas se présenter de manière identique à leur présentation habituelle en absence de tics. Ceci nous porte donc à croire que le SGT pourrait présenter des symptômes cardinaux additionnels, et que les doubles-diagnostic ne seraient pas toujours adéquats pour décrire le portrait de ces patients. Une description détaillée de la présentation habituelle des troubles concomitants les plus prévalents (TDA/H, TOC) est disponible à l'Annexe 3, de même que ces dits symptômes tels qu'ils se manifestent chez les patients tics.

2.2 Épidémiologie

Malgré que les tics et le SGT furent initialement considérés comme des phénomènes rares, de nombreuses études épidémiologiques ont bien démontré le contraire. Notamment, dans une récente revue méta-analytique, Knight et al. (2012) rapportent que, chez les enfants d'âge scolaire, la prévalence du SGT atteint 0.77 % et que les troubles des tics transitoires affecteraient jusqu'à 2.99 % de ceux-ci. Pour ce qui est des adultes, les auteurs rapportent que les symptômes SGT sont présents chez 0.05 % de la population. D'autres études rapportent des taux de prévalence internationale du SGT allant jusqu'à 1 % (Robertson, 2008a), rendant ce dernier aussi fréquent que d'autres troubles psychiatriques beaucoup plus étudiés comme la schizophrénie (Millier et al., 2014). Il faut toutefois noter que l'hétérogénéité phénoménologique influence les données épidémiologiques rapportées. Par exemple, plusieurs études diffèrent au niveau des critères d'inclusion utilisés ; certaines excluent les patients présentant des troubles comorbides comme le TDA/H et le TOC, alors que d'autres les incluent (Robertson, 2008b). De plus, il est à noter que les critères diagnostiques du DSM-IV-TR, contrairement aux DSM-III (American Psychiatric Association, 1980) et DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), mentionnent que les tics doivent provoquer une

détresse psychologique, et/ou des incapacités sociales, occupationnelles ou dans d'autres sphères du fonctionnement (American Psychiatric Association, 1994). Ce critère supplémentaire a potentiellement causé une sous-estimation de la prévalence des tics dans les études ayant pris place pendant l'ère du DSM-IV-TR, puisque par exemple, certains tics simples comme le clignement des yeux peuvent être présents chez un patient SGT sans pour autant causer de détresse ou d'incapacités fonctionnelles.

Concernant la distribution des sexes, on observe en moyenne que les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes (ratio moyen de 4.3 : 1) (Freeman et al., 2000). Cependant, ce débalancement est plus marqué chez les enfants (5.2 garçons : 1 fille) que chez les adultes (3 hommes : 1 femme) (Freeman et al., 2000). Cette étude a inclus 3,500 patients SGT à travers 22 pays, ce qui semble donc refléter une réelle prépondérance des tics chez les hommes.

Au niveau culturel, le SGT est retrouvé dans tous les pays sauf dans la population subsaharienne (Robertson, 2008a). Bien que présent, le SGT semble moins prévalent en Chine et chez les Afro-Américains (Robertson, Eapen, & Cavanna, 2009). Ces niveaux inférieurs pourraient toutefois être expliqués par des critères diagnostiques plus stricts (tel qu'utilisés en Chine), des priorités médicales différentes ou des différences génétiques (Robertson et al., 2009). Un argument intéressant en faveur des bases biologiques du SGT provient d'une méta-analyse interculturelle de Staley, Wand, et Shady (1997). Les auteurs rapportent que la présentation clinique du trouble, la transmission familiale, les troubles psychiatriques concomitants et l'efficacité des traitements¹⁰ semblent très similaires à travers les cultures, autant du côté occidental (Amériques et Europe) qu'oriental (Asie et Afrique). Tout de même, il existe quelques différences entre certaines cultures au niveau phénoménologique. Celles-ci sont cependant mineures, par exemple : l'écholalie semble moins fréquente en Angleterre, les tics des yeux et du cou seraient moins prévalents en France, et les hommes seraient atteints en plus grande proportion au Japon (Robertson et al., 2009).

¹⁰ Tels qu'ils sont décrits dans le présent document.

2.3 Hypothèses étiologiques

À ce jour, la compréhension des tics est très limitée. Ainsi, de nombreuses hypothèses étiologiques furent proposées dans divers domaines (neurologique, génétique, immunologique, environnemental, etc). Les domaines ayant reçu le plus d'attention seront donc présentés de manière abrégée afin de détailler les idées actuelles concernant le développement des tics.

Hypothèses neurobiologiques (physiopathologie)

Les troubles des tics impliquent très probablement un dysfonctionnement des ganglions de la base (GB). Les GB comprennent le striatum (putamen et noyau caudé), le noyau sous-thalamique, les segments interne et externe du globus pallidus ainsi que la substance noire [pars compacta (associée au système limbique) et pars reticulata (associée au système moteur)]. Afin de produire un mouvement, il existe deux voies de projections retrouvées dans les GB : la voie directe et la voie indirecte (Wilson, 2004). Sommairement, la voie directe permet d'envoyer la commande de production de mouvements aux muscles impliqués, tandis que la voie indirecte envoie la commande aux muscles antagonistes de ne pas se contracter. Ainsi, dans la voie directe, les projections excitatrices glutamatergiques du cortex (aires motrices, sensorielles, associatives) activent les neurones épineux (*medium spiny*) du striatum, qui eux vont inhiber (par le neurotransmetteur à Substance P) les neurones inhibiteurs GABAergiques du globus pallidus interne et ceux de la substance noire pars reticulata. Les neurones du globus pallidus interne (pour les mouvements impliquant les membres) et de la substance noire pars reticulata (pour les mouvements impliquant les yeux et le visage) inhibent normalement le thalamus. Cependant, lorsqu'une commande de mouvement est envoyée par le cortex moteur, les neurones du globus pallidus interne et de la substance noire pars reticulata sont à leur tour inhibés, ce qui lève l'inhibition du thalamus, lui permettant à son tour d'envoyer ses projections excitatrices glutamatergiques aux zones corticales ciblées par la commande motrice.

Parallèlement, la voie indirecte débute avec les projections excitatrices du cortex vers les neurones épineux du striatum, qui à leur tour inhibent (par les neurotransmetteurs à enképhaline) le globus pallidus externe ; ce qui a pour effet de lever l'inhibition envoyée au noyau sous-thalamique. Celui-ci pourra alors activer ses projections excitatrices

glutamatergiques dirigées vers le globus pallidus interne/substance noire pars reticulata afin d'empêcher le thalamus d'envoyer des commandes motrices aux muscles antagonistes. Au final, ces deux boucles cortico-GB-corticales permettent la création d'une fenêtre temporelle permettant aux mouvements moteurs d'être exécutés (Wilson, 2004).

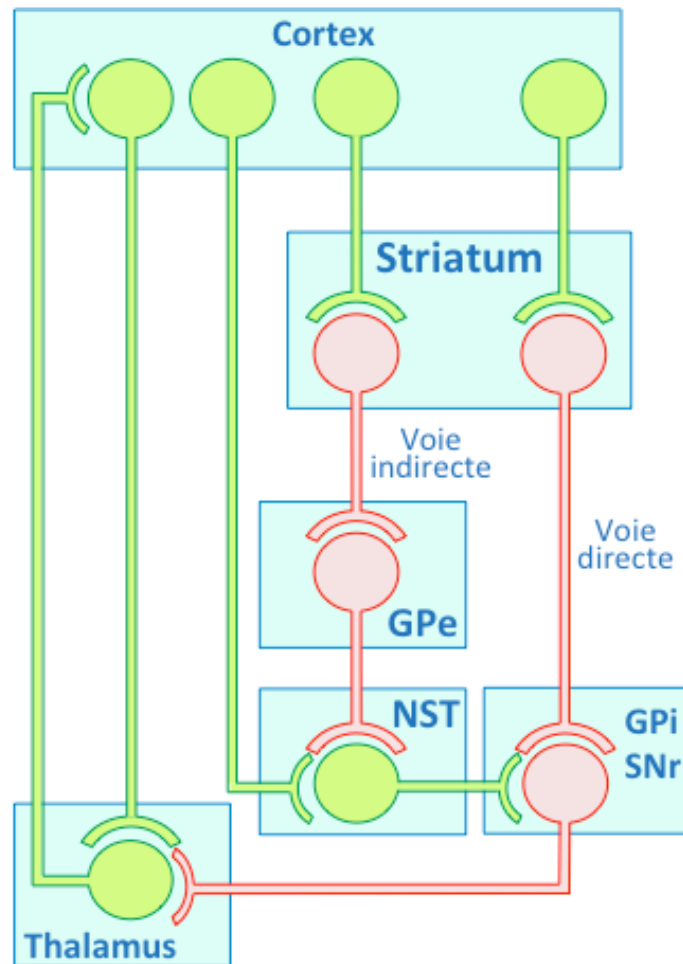


Figure 1. Schéma explicatif du fonctionnement des ganglions de la base. Les voies directe et indirecte se coordonnent afin de produire une fenêtre temporelle permettant aux mouvements volontaires d'être exécutés. Les voies neuronales vertes sont excitatrices (glutamate) et les voies rouges sont inhibitrices (GABA). GPe : globus pallidus externe, NST : noyau sous-thalamique, GPi : globus pallidus interne, SNr : substance noire pars reticulata. Source : Figure construite par G.Sauvé, A.A. Baril, S. Grot & A. Servonnet dans le cadre du cours PSL3062 – Bases neuronales des fonctions cérébrales du baccalauréat en sciences biomédicales à l'Université de Montréal.

C'est notamment en raison de leur implication dans la production de mouvements que les chercheurs ont initialement pensé que les GB pouvaient être impliqués dans les troubles des tics. Par la suite, plusieurs données empiriques furent récoltées soutenant cette hypothèse. Parmi celles-ci, on rapporte que les tics pourraient être expliqués par : i) une réduction des volumes du globus pallidus et du striatum (Bloch, Leckman, Zhu, & Peterson, 2005), ii) une réduction du nombre d'interneurones striataux (Kataoka et al., 2010), iii) une augmentation dopaminergique dans le striatum (Albin et al., 2003), iv) une augmentation de l'activation des GB lors de l'expression des tics et lors de leur suppression volontaire (Wang et al., 2011). Par ailleurs, l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence (voir section 2.5, chap. 1) du globus pallidus interne et du thalamus dans la réduction de la sévérité des tics pointe aussi dans cette direction (Bronfeld & Bar-Gad, 2013 ; Hariz & Robertson, 2010).

De fait, le modèle théorique de l'origine des tics soutient qu'il existerait un dysfonctionnement de l'inhibition (anomalies striatales) des patrons moteurs antagonistes aux mouvements désirés provoquant ainsi l'apparition de tics moteurs non-désirés (Leckman, Bloch, Smith, Larabi, & Hampson, 2010). Les autres symptômes associés, comme l'hyperactivité et les symptômes obsessifs-compulsifs pourraient aussi être le résultat d'anomalies du circuit cortico-striato-thalamo-cortical décrit ci-haut (Martino & Mink, 2013).

Les études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont tenté d'évaluer les activations cérébrales prenant place avant les tics et au moment de leur expression. Les résultats sont globalement consistants (Neuner, Schneider, & Shah, 2013), c'est-à-dire que l'aire motrice supplémentaire, l'operculum pariétal, le cortex insulaire et le cortex cingulaire antérieur s'activent deux secondes avant l'apparition du tic. Par la suite, les aires sensorimotrices (i.e., lobule pariétal bilatéral, cortex préfrontal dorsal, l'operculum pariétal, l'aire motrice supplémentaire, l'insula, le putamen, le vermis et la substance noire) s'activent lors de l'expression du tic (Bohlhalter et al., 2006). D'ailleurs, l'activation des régions motrices comprises dans la boucle cortico-striato-thalamo-corticale, décrite ci-dessus, fut positivement corrélée avec la sévérité des tics. Récemment, Wang et al. (2011) ont observé en IRMf une hyperactivation du cortex pariétal postérieur, du putamen et du complexe amygdalo-hippocampal durant l'expression spontanée de tics (contrastés avec l'imitation de

ces mêmes tics chez les mêmes individus SGT). Ceci suggère notamment que des régions limbiques pourraient aussi être impliquées dans la génération des tics (Wang et al., 2011).

Certains auteurs ont noté un élargissement du cortex préfrontal, de l'amygdale, de l'hippocampe et un amincissement du corps calleux corrélés avec la présence de tics moins sévères (Peterson et al., 2007 ; Peterson et al., 2001 ; Plessen et al., 2004). Ces données, concernant l'élargissement et l'amincissement de certaines régions, furent interprétées comme résultant d'un mécanisme compensatoire continu. De plus, l'amincissement du corps calleux fut majoritairement observé chez des hommes, ce qui suggère même que des différences entre les sexes seraient possibles dans la neurobiologie des tics (Mostofsky, Wendlandt, Cutting, Denckla, & Singer, 1999). Peterson et al. (1998) ont demandé à des adultes SGT de supprimer volontairement leurs tics pendant l'enregistrement d'IRMf. Ces derniers ont constaté une activité dans les régions préfrontales, fronto-temporales et le noyau caudé négativement corrélée avec la sévérité des tics. Par conséquent, ces résultats suggèrent qu'il existerait un défaut de modulation des régions sous-corticales associé aux troubles des tics. Dans une recension des écrits sur le sujet, Eichele et Plessen (2013) remarquent que certains auteurs suggèrent que les individus atteints de tics à l'âge adulte représenteraient un sous-ensemble de patients chez qui les processus neuronaux adaptatifs menant à l'atténuation de tics n'auraient pas eu lieu.

Au niveau des tics vocaux (simples, complexes et coprolaliques), une étude en tomographie par émission de positrons a rapporté que des activations dans les régions langagières pré- et post-rolandiques seraient présentes simultanément dans l'insula, le noyau caudé, le thalamus et le cervelet (Stern et al., 2000). Comparativement, les tics moteurs seraient associés avec des activations du cortex sensorimoteur. Ces données suggèrent donc qu'il existerait effectivement des différences neurologiques entre l'expression des tics vocaux et moteurs. Des études futures tentant de comparer les tics vocaux simples et complexes permettraient d'éclaircir le présent débat sur la légitimité de la conceptualisation des tics vocaux simples comme des tics moteurs (voir section 1.2, chap. 1).

Parallèlement, on rapporte des anomalies au niveau de plusieurs neurotransmetteurs impliqués dans la boucle cortico-striato-thalamo-corticale (e.g., norépinéphrine, glutamate, sérotonine, GABA, dopamine, etc). Étant donné la grande hétérogénéité phénoménologique et

le haut taux de comorbidité retrouvé dans les troubles des tics, l'implication de plus d'un neurotransmetteur est facilement concevable. Toutefois, puisque la dopamine est impliquée dans d'autres troubles du mouvement (e.g. Parkinson, Chorée d'Huntington) et que les antagonistes dopaminergiques semblent efficaces dans le traitement des tics, les efforts des chercheurs se sont concentrés sur ce neurotransmetteur. Dans une revue du sujet, Buse, Schoenefeld, Munchau, et Roessner (2013) rapportent notamment qu'il pourrait exister dans les troubles des tics : i) une hyperinnervation dopaminergique dans le striatum, ii) une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques, et/ou iii) des anomalies dopaminergiques pré-synaptiques. Ces anomalies retrouvées dans diverses régions cérébrales pourraient notamment expliquer les différences inter-individuelles et circonstancielles dans la sévérité et la localisation des tics (Buse et al., 2013).

Au final, il est important de garder en tête qu'une grande quantité d'hypothèses neurologiques font présentement l'objet d'études (trop nombreuses pour être présentées ici)¹¹. La complexité du tableau clinique (i.e., variations temporelles et anatomiques, taux élevé de comorbidités, capacité à supprimer temporairement les tics, etc.) évoque très probablement l'implication de nombreuses structures cérébrales et neurotransmetteurs interagissant les uns avec les autres.

Hypothèses génétiques

Au niveau familial, on observe que plusieurs membres d'une même famille sont souvent affectés par des tics. Ceci suggère que ceux-ci suivent un patron de transmission génétique. Des analyses plus systématiques ont initialement suggéré une transmission autosomale dominante. Cependant, des études génotypiques ont rapidement proposé qu'un modèle beaucoup plus complexe sous-tend la génétique des tics.

Les hypothèses physiopathologiques, de même que l'efficacité de certains agents pharmacologiques dans la réduction des tics, ont entraîné les généticiens à cibler leurs études vers les gènes codant pour les protéines associées aux systèmes dopaminergique et

¹¹ Par exemple, des hypothèses concernant la structure, la connectivité, l'activation, les neurotransmetteurs, furent émises afin d'élucider la physiopathologie et l'étiologie des tics (voir (Ganos, Roessner, & Munchau, 2012) pour une revue exhaustive).

sérotoninergique. Notamment, plusieurs études ont investigué l'association du SGT avec des gènes codant pour les récepteurs dopaminergiques (DRD1, DRD2, DRD4, et DRD5), pour la monoamine-oxydase-A¹² (MOA-A), le transporteur à dopamine (DAT1), la tryptophane hydroxylase-2 (TPH2)¹³, etc. Les résultats de ces études sont cependant contradictoires, probablement en raison du faible nombre de participants inclus dans chacune d'entre elles.

Parallèlement, des analyses génétiques au niveau des chromosomes ont aussi soulevé des résultats intéressants. Le gène SLITRK1 se trouvant sur le 13^e chromosome (localisation : 13q31.1) est exprimé dans le cerveau embryonnaire au niveau du cortex, du thalamus et des ganglions de la base. Ce gène fut notamment associé au contrôle de la croissance neuronale (Proenca, Gao, Shmelkov, Rafii, & Lee, 2011). Puisque ces régions sont les acteurs principaux de l'hypothèse physiopathologique prédominante, de nombreuses études se sont penchées sur l'analyse de ce chromosome chez les patients avec tics. Notamment, une étude sur 174 patients SGT rapporte que deux mutations principales furent identifiées¹⁴. Malheureusement, ces mutations ne sont pas systématiquement retrouvées dans les études génétiques du SGT (Deng, Le, Xie, & Jankovic, 2006), suggérant ainsi une implication partielle du gène dans l'étiologie du syndrome.

Par ailleurs, on rapporte de nouvelles approches en recherche génétique portant notamment sur : i) le rôle de l'histamine dans la régulation dopaminergique du striatum, ii) les protéines impliquées dans l'expression et le transport du glutamate dans le striatum, iii) les molécules d'adhésion cellulaire comme les neurexines et neuroglines (Paschou, 2013).

Au final, le modèle génétique des tics semble complexe, polygénique et empreint d'influences environnementales (voir section ci-dessous).

¹²Enzyme catalysant la déamination (désactivation) des neurotransmetteurs monoaminergiques comme la dopamine et la sérotonine (Machado-Vieira & Mallinger, 2012).

¹³ Responsable de la synthèse de sérotonine dans le cerveau (Walther et al., 2003).

¹⁴ 1) La délétion d'un nucléotide menant à un déphasage et ultimement à une protéine prématurément tronquée, et 2) une région non-traduite qui aurait exprimé un site de liaison s'il y avait eu traduction (Abelson et al., 2005). Ces mutations pourraient entraîner un mal fonctionnement protéinique pouvant avoir d'importants impacts plus loin dans la cascade de signalisation protéique.

Hypothèses environnementales et immunologiques

Des études investiguant les premiers facteurs environnementaux (complications durant la grossesse, l'accouchement et la néonatalité) en contact avec les patients SGT, ont révélé des associations entre plusieurs éléments et le développement des tics. Parmi les facteurs identifiés, le tabagisme maternel (Odds ratio ; OR : 8.5) et la présence de stressors psychosociaux importants chez la mère (OR : 3.1) furent associés au diagnostic de SGT, de même qu'à la sévérité des tics et à la présence de TDA/H et de TOC comorbides (Motlagh et al., 2010). D'autres facteurs comme un âge paternel plus avancé (OR : 0.9) figurent aussi parmi la liste (Burd, Severud, Klug, & Kerbeshian, 1999). Par ailleurs, une étude sur trente paires de jumeaux monozygotes discordants pour le SGT a montré que les jumeaux non-affectés avaient un poids à la naissance significativement plus élevé que leur fratrie SGT (Leckman et al., 1987). Dans une autre étude, les auteurs ont observé que 54 % des 96 enfants tics de l'étude avaient vécu des complications à l'accouchement, alors que ce taux n'atteint que 6 % pour le groupe d'enfants contrôle (Saccomani, Fabiana, Manuela, & Giambattista, 2005).

En ce qui concerne la période suivant la naissance, un autre champ de recherche s'est penché sur l'hypothèse des déclencheurs immunologiques, comme les infections pédiatriques, dans le développement des tics. Les désordres pédiatriques neuropsychiatriques autoimmunitaires associés avec les infections streptococciques (traduction libre de *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*, PANDAS) furent initialement investigués suite au développement de « tourettisme » post-infectueux (Swedo et al., 1998). Malgré tout, on rapporte que le risque relatif de développer un SGT suite à une infection streptococcique au cours de la vie est très faible (OR : 0.92) (Schrag et al., 2009). Ainsi, la conclusion actuelle demeure que l'association entre les PANDAS et les tics serait vraie pour une sous-population de patients seulement.

Il est important de noter que ces types d'influences ne sont pas spécifiques au SGT. En effet, plusieurs autres diagnostics psychiatriques proposent une étiologie biopsychosociale, empreintes d'influences génétiques et environnementales.

2.4 Impact des tics sur la qualité de vie

La présence de tics chez les enfants peut causer certains problèmes en soi (e.g., des blessures physiques pour les tics auto-mutilatoires), mais c'est surtout les conditions entourant les tics qui sont souvent les plus lourdes de conséquences. En effet, plusieurs problèmes d'intériorisation et d'extériorisation sont fréquemment rapportés par les enfants eux-mêmes, leurs parents et les professeurs. Chez les enfants, on note que les troubles comorbides (e.g., TDA/H et TOC) sont plus fortement associés à la réduction de la qualité de vie que les tics eux-mêmes. Une étude longitudinale chez des enfants tics a notamment rapporté qu'entre l'âge de 7 à 13 ans, les problèmes émotionnels (e.g., anxiété) augmentaient, alors que les problèmes d'extériorisation (e.g., hyperactivité) tendaient à diminuer (Hoekstra, Lundervold, Lie, Gillberg, & Plessen, 2013).

Du côté des adultes, on retrouve un portrait similaire. Cependant, les problèmes scolaires se transposent à l'environnement de travail et l'on rapporte que les tics peuvent interférer avec le taux de production et les relations entre collègues. De plus, la présence de tics peut nuire à l'avancement professionnel, notamment en empêchant certains individus de se présenter en entrevue. Les adultes atteints de tics rapportent généralement une plus grande insatisfaction de leur qualité de vie que les adultes sains (Conelea et al., 2013).

Au final, il est difficile de savoir si les problèmes émotionnels, comme l'anxiété et la dépression, surviennent suite au fardeau psychosocial des tics ou s'il existe parallèlement un lien génétique ou neurologique entre ces éléments.

2.5 Traitements disponibles

Plusieurs approches pour diminuer la fréquence et la sévérité des tics furent développées suite aux découvertes concernant la physiopathologie des tics. Les traitements pharmacologiques et psychologiques les plus utilisés sont présentés ci-bas, de même que quelques traitements émergents. L'étude et l'amélioration des traitements permettent non

seulement d'alléger le fardeau des patients, mais aussi d'approfondir notre compréhension du fonctionnement cérébral et des neurotransmetteurs impliqués dans les troubles des tics¹⁵.

Traitements pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques peuvent réduire jusqu'à 50 % des tics, en termes d'intensité et de fréquence (Roessner et al., 2012). Trois grandes classes de molécules sont majoritairement utilisées : (i) les agonistes alpha-adrénergiques (Clonidine et Guanfacine), (ii) les neuroleptiques typiques (Haloperidol et Pimozide) et atypiques (Aripirazole, Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, Ziprasidone) et (iii) les benzamides (Sulpiride, Tiapride) (Roessner, Plessen, et al., 2011). Selon les comorbidités cliniques présentes chez le patient, certaines molécules seront préférées à d'autres. Par exemple, les agonistes alpha-adrénergiques sont utilisés pour les individus présentant des tics et un TDA/H, alors que les anti-psychotiques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine seront préférés chez ceux ayant un TOC concomitant.

Au Canada¹⁶, il est recommandé de débiter le traitement des tics par des approches comportementales avant d'entamer des thérapies pharmacologiques. Étant donné qu'il n'existe pas encore suffisamment de données probantes provenant d'essais cliniques contrôlés randomisés à double-insu pour les molécules présentement disponibles, les recommandations canadiennes promulguent les traitements comportementaux comme interventions de première ligne. Cette recommandation est d'autant plus encouragée pour les patients qui ne présentent que des tics légers associés à peu d'impact sur la qualité de vie. En cas de tics plus imposants, les recommandations proposent la Clonidine et la Guanfacine comme traitements de première ligne. Pour les enfants, les seules molécules ayant reçu des recommandations positives par un groupe de 14 experts (i.e., efficacité démontrée et ratio risques-bénéfices balancé) sont aussi la Clonidine et la Guanfacine. Alors que chez les adultes, tous les agents pharmacologiques étudiés présentaient soit un manque d'évidence empirique sur leur efficacité ou étaient associées à des effets secondaires trop importants (Pringsheim et al.,

¹⁵ Il à noter que d'autres approches sont aussi envisageables pour les patients tics, comme l'hypnothérapie ou la massothérapie (Lazarus & Klein, 2010), mais celles-ci ne seront pas traitées dans le présent ouvrage puisqu'elles semblent moins utilisées.

¹⁶ Voir (Roessner, Plessen, et al., 2011) pour les recommandations européennes.

2012). Ainsi, le faible nombre d'essais cliniques contrôlés et randomisés freine la recommandation d'une molécule plutôt qu'une autre. Malgré tout, les résultats les plus fiables et les plus rapides sont généralement obtenus par les antipsychotiques (des antagonistes dopaminergiques). De plus, ces molécules sont associées à des effets secondaires acceptables (endormissement, augmentation de l'appétit) (Roessner et al., 2012). En comparaison, des doses plus élevées d'antipsychotiques, tel que prescrit pour des personnes atteintes de la schizophrénie, peuvent provoquer des effets secondaires plus importants, tel que l'agitation motrice, la dystonie aigue, l'hyperglycémie, l'hypertension et même des crises d'épilepsie (Haddad & Sharma, 2007). Dans de rares cas, on observe des symptômes extrapyramidaux (pseudoparkinsonisme), un ralentissement mental et des difficultés cognitives.

Ainsi, malgré leur diversité, l'efficacité de la majorité des traitements pharmacologiques ne semble pas être soutenue empiriquement par des données probantes. De plus, la grande hétérogénéité phénoménologique rend difficile l'établissement d'un traitement de choix pour les individus présentant des tics.

Traitements psychologiques

Parallèlement aux traitements pharmacologiques, diverses approches psychologiques ont démontré leur efficacité dans la réduction des tics, notamment le renversement d'habitudes et l'exposition avec prévention de la réponse (Steeves et al., 2012). Ces traitements permettent aussi de développer une connaissance approfondie des mécanismes cognitifs, comportementaux et physiologiques des tics (Lavoie, Leclerc, & O'Connor, 2013).

Tout d'abord, dans le renversement d'habitudes, on postule que les tics sont négativement renforcés lorsque leur exécution sert à diminuer une sensation déplaisante (sensations prémonitoires, voir section 2.1, chap. 1). Afin de réduire les tics, on aide premièrement l'individu à prendre conscience plus rapidement de ses sensations prémonitoires. Par la suite, on invite le patient à effectuer une réponse motrice concurrentielle et incompatible avec le tic (e.g., si le tic est un clignement des yeux, le patient devra alors garder les yeux fermés ou se frotter les yeux). Cette réponse concurrentielle sera exécutée jusqu'à ce que la sensation prémonitoire disparaisse. Une méta-analyse a notamment rapporté

que le renversement d'habitude permettait de réduire la sévérité des tics de 18 à 35 % (Dutta & Cavanna, 2013).

Dans l'exposition avec prévention de la réponse, la même prémisse que pour le renversement d'habitude est utilisée, c'est-à-dire que les tics sont conceptualisés comme des réponses conditionnées à des stimuli internes déplaisants (i.e., les sensations prémonitoires). Cependant, à défaut d'effectuer un mouvement incompatible, le thérapeute invitera les patients à inhiber leurs tics pendant de longues périodes afin qu'ils puissent s'y habituer et ultimement tolérer la sensation prémonitoire désagréable sans céder au tic (van de Griendt, Verdellen, van Dijk, & Verbraak, 2013). On rapporte que cette technique atteint des niveaux d'efficacité similaire au renversement d'habitudes (Verdellen, Keilers, Cath, & Hoogduin, 2004).

Traitements émergents

Pour les patients avec des tics très sévères (et surtout auto-mutilatoires) qui ne répondent pas aux traitements psychologiques et pharmacologiques, certaines approches plus invasives peuvent être proposées, comme la stimulation cérébrale profonde (*Deep Brain Stimulation*). D'autres traitements émergents, comme la stimulation magnétique transcrânienne (*Transcranial Magnetic Stimulation*) et la thérapie cognitivo-comportementale sont moins invasifs et commencent eux aussi à accumuler les évidences d'efficacité (Steeves et al., 2012).

La stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde requiert une intervention chirurgicale afin d'insérer des électrodes de manière sous-corticale. Les emplacements les plus communs pour l'implantation des électrodes sont le globus pallidus interne et le noyau thalamique centromédian (Viswanathan, Jimenez-Shahed, Baizabal Carvallo, & Jankovic, 2012). Suite à l'opération, les électrodes pourront stimuler électriquement les structures sous-corticales théoriquement impliquées dans la physiopathologie des tics (voir section 2.3, chap. 1). Bien que cette méthode présente une bonne efficacité qui ne semble pas s'estomper à long terme¹⁷,

¹⁷ Ackermans et al. (2011) rapportent une diminution de 37% de la sévérité des tics après trois mois et une réduction de 50% après 1 an (mesuré par le score total au YGTSS).

les risques d'infections aux sites implantés et d'endommagement des structures cérébrales adjacentes restent non-négligeables.

La stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne représente une alternative moins invasive dans laquelle un courant magnétique est envoyé à la surface du scalp afin de modifier les activations neuronales des régions corticales sous-jacentes. La fréquence de la stimulation magnétique serait associée à des effets différents (e.g., l'excitabilité neuronale de la région motrice serait augmentée par des répétitions à basses fréquences et diminuée par des répétitions à hautes fréquences) (Le, Liu, Sun, Hu, & Xiao, 2013). La stimulation magnétique transcrânienne est alors utilisée afin de normaliser l'hyperexcitabilité ou l'hypoexcitabilité de certaines régions, pour ultimement réduire les tics. Pour l'instant, il n'existe pas encore assez de données probantes pour que la stimulation magnétique transcrânienne soit un traitement de première ligne.

Thérapie cognitivo-comportementale et psychophysiologique

Un programme de recherche a démontré l'efficacité d'une thérapie cognitivo-comportementale dans la réduction des tics. Cette thérapie intègre des techniques de relaxation et de normalisation¹⁸ par rapport aux réponses concurrentielles retrouvées dans l'approche du renversement d'habitudes. À l'instar du renversement d'habitudes, la thérapie cognitivo-comportementale ajoute une composante cognitive en se basant sur le modèle psychophysiologique des tics développé par O'Connor (O'Connor, 2002). Dans ce modèle, le style d'action adopté par les individus tics est contreproductif en raison de croyances perfectionnistes et d'attentes irréalistes quant à l'organisation et les standards personnels. Ainsi, les patients tics ressentiraient une frustration lorsqu'ils n'atteignent pas les standards qu'ils se sont fixés dans leurs activités ; ceci aurait pour effet d'augmenter une tension interne qui sur-préparerait les différents muscles du corps. Les tics sont alors vus comme un relâchement de cette tension, et c'est ce cycle tension-relâchement qui serait au cœur de la persistance des tics. Conséquemment, la thérapie cognitivo-comportementale cible les

¹⁸ E.g., un clignement des yeux excessif est remplacé par un entraînement musculaire et l'adoption d'un rythme approprié.

croyanances perfectionnistes et les jugements à propos des actions anticipées afin de réduire la tension et la frustration (O'Connor, 2005). Pour l'instant, l'efficacité de cette thérapie fut démontrée chez 88 % des patients de l'étude, et les effets se maintinrent chez 77 % de l'échantillon 2 ans après la fin de la thérapie.

3. Étude du profil neurocognitif des individus atteints de tics

La recension des écrits nous informe qu'en plus des symptômes cliniques présentés ci-haut, les patients SGT doivent aussi faire face à des troubles cognitifs. Ce sont des données en neuropsychologie, en neuroimagerie et en électrophysiologie cognitive qui ont notamment permis de déceler ces difficultés. Dans cette section, une présentation détaillée des domaines cognitifs les plus atteints dans le SGT sera exposée, notamment la motricité, l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives.

3.1 Motricité

Les fonctions motrices chapeautent plusieurs sous-fonctions allant de la sélection jusqu'à l'exécution des mouvements. Une atteinte, même subtile, à quelconque niveau de cette chaîne d'opérations peut se traduire en comportements moteurs anormaux, tels qu'observés dans les troubles hypokinétiques (e.g., Parkinson) et hyperkinétiques (e.g., Chorée d'Huntington et troubles des tics).

Neurobiologie de la motricité

Plusieurs structures corticales et sous-corticales sont impliquées dans les différentes étapes (i.e., sélection, planification, préparation, exécution) menant à la production des mouvements (Hoshi & Tanji, 2007). Entre autres, le cortex moteur primaire est impliqué dans la génération des mouvements ainsi que durant la préparation et l'exécution des commandes motrices (Carrillo-de-la-Pena, Galdo-Alvarez, & Lastra-Barreira, 2008 ; Leuthold & Jentzsch, 2002 ; Zang et al., 2003). Tel qu'illustré sur la Figure 2, le cortex moteur primaire est organisé de façon somatotopique, en ce sens où certaines de ses régions sont responsables du contrôle des membres supérieurs et du visage (près du sillon latéral), et d'autres gouvernent les

mouvements des membres inférieurs (près de la scissure inter-hémisphérique) (Schieber, 2001).

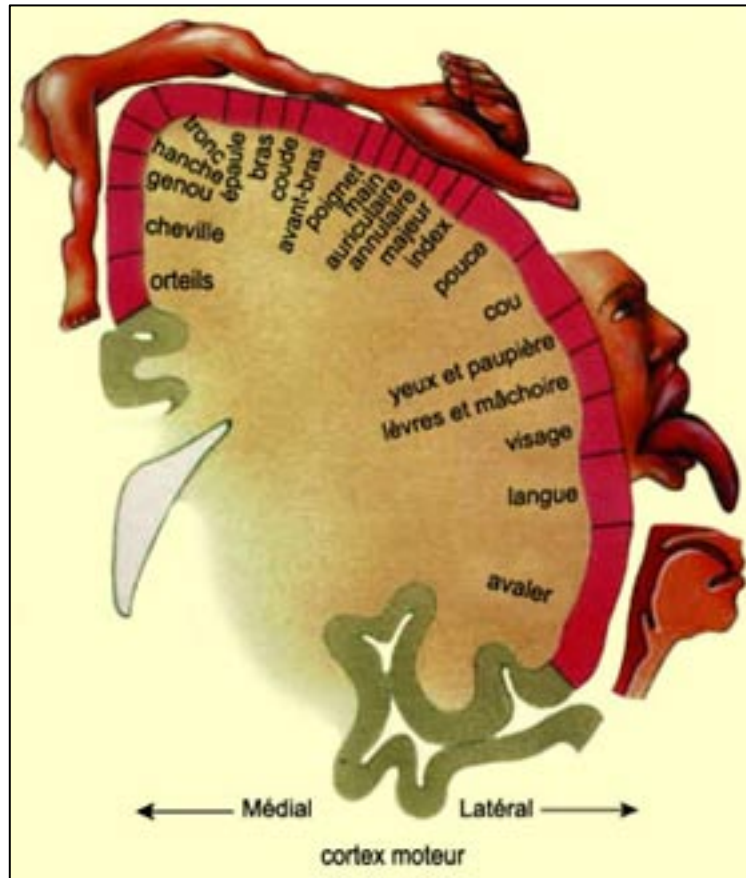


Figure 2. Illustration de l'organisation somatotopique du cortex moteur primaire. Source : Figure libre de droits d'auteurs (Copyleft) provenant de la plateforme web *Le cerveau à tous les niveaux* dans la section *Le corps en mouvement*. (URL : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_06/a_06_cr/a_06_cr_mou/a_06_cr_mou.html)

Le cortex pré-moteur est activé lors de la sélection et la planification des mouvements (Fig. 3). Plus précisément, la partie ventrale synchronise les caractéristiques du mouvement (e.g., vitesse, force) avec les signaux sensoriels reçus (e.g., position de l'objet à atteindre). La partie dorsale, quant à elle, programme l'exécution des mouvements en intégrant diverses informations visuelles, comme la position de l'objet à saisir par rapport à celle de la main (Hoshi & Tanji, 2007).

L'implication du cervelet (Fig. 4) est importante pour la coordination des mouvements fins (e.g., synchronisation des doigts), ainsi que le maintien de l'équilibre et de la posture (Manni & Petrosini, 1997). Par ailleurs, les régions situées plus latéralement seraient activées lors de mouvements fins (e.g., pincement des doigts), alors que les régions médianes seraient activées lors de la marche (Bastian, 2006). Récemment, l'implication du cervelet fut aussi observée dans l'apprentissage moteur lors de tâches de conditionnement classique dans lesquelles les participants furent conditionnés à cligner des yeux en association avec un son (Timmann et al., 2010).

Tel que présenté dans la section 2.3 du présent chapitre, les ganglions de la base sont largement impliqués dans l'inhibition des mouvements antagonistes aux mouvements désirés. C'est notamment au niveau des boucles dorsolatérale, orbitofrontale et cingulaire antérieure que des anomalies furent détectées chez les patients SGT menant à l'exécution de mouvements semi-involontaires (Felling & Singer, 2011).

Finalement, l'aire supplémentaire motrice (Fig. 3) est aussi une structure incontournable du circuit cérébral moteur, puisqu'elle est impliquée dans la programmation et l'exécution de séquences de mouvements (Roland, Larsen, Lassen, & Skinhoj, 1980). Des études chez le primate ont permis d'identifier l'activation de cette région corticale lors de tâches visuomotrices, qui exigeaient de toucher avec le doigt des cibles situées sur un écran à différentes positions (Lee & Quessy, 2003). Les connexions de l'aire supplémentaire motrice avec le cortex moteur primaire, le cortex pré-moteur, le gyrus frontal inférieur, le putamen et le cervelet la place au centre de plusieurs boucles motrices (Narayana et al., 2012).

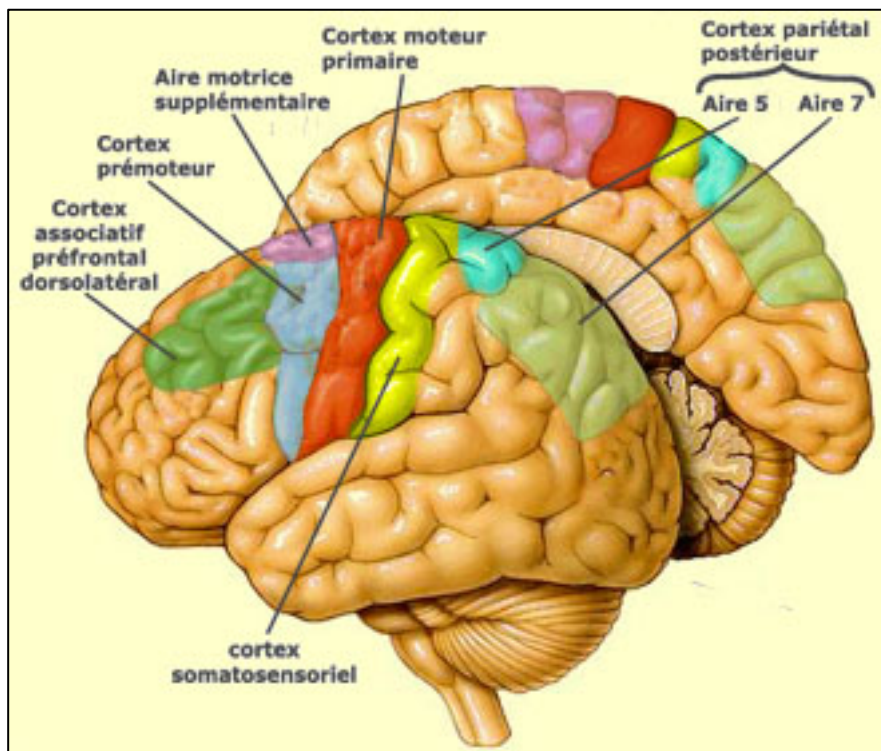


Figure 3 : Illustration des différentes régions corticales impliquées dans les circuits moteurs. Source : Figure libre de droits d'auteurs (Copyleft) provenant de la plateforme web *Le cerveau à tous les niveaux* dans la section *Le corps en mouvement*. (URL : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_06/a_06_cr/a_06_cr_mou/a_06_cr_mou.html).

Anomalies des circuits moteurs chez les individus atteints de tics

Différents tests neuropsychologiques permettent de vérifier l'intégrité des fonctions motrices chez les patients atteints de tics chroniques et du SGT. Parmi ceux-ci, on retrouve par exemple : i) le *Finger Tapping Test* qui mesure la vitesse motrice, ii) le *Grip Strength* qui évalue la force la saisie des mains, iii) le *Grooved Pegboard* qui examine l'intégration visuomotrice, et iv) le *Purdue Pegboard* qui mesure la dextérité fine des mains (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

À cet effet, une revue de la recension des écrits par Eddy, Rizzo, et Cavanna (2009) rapporte que les enfants SGT présentent des difficultés d'intégration visuomotrice¹⁹, mais que leurs performances à des tâches d'intégration perceptuelles et d'orientation de lignes seraient comparables à celles d'individus sains. La vitesse motrice semblerait conservée, alors que la dextérité fine serait systématiquement appauvrie chez les patients SGT. Quant aux corrélats

¹⁹ Mesuré à l'aide du *Berry Visual Motor Integration Test*

neurobiologiques de ces anomalies motrices, les auteurs proposent que des dysfonctions au niveau des ganglions de la base ou qu'une altération de l'intégration motrice interhémisphérique soient en cause. Dans ce sens, des études en IRMf ont effectivement rapporté un amincissement du corps calleux qui était corrélé avec la sévérité des tics chez des adultes SGT (Peterson et al., 2007 ; Peterson et al., 2001 ; Plessen et al., 2004). De plus, l'amincissement du corps calleux fut majoritairement observé chez des hommes, ce qui suggère même que des différences entre sexe seraient possibles dans la neurobiologie des tics (Mostofsky et al., 1999).

Par ailleurs, Bloch, Sukhodolsky, Leckman, et Schultz (2006) ont rapporté que la présence de déficits au niveau de la dextérité fine durant l'enfance permettait de prédire la sévérité des tics et le fonctionnement psychosocial à l'âge adulte. Du côté des adultes, les tâches motrices simples n'arrivent pas à discriminer les patients tics des participants contrôles (Jonas et al., 2010). Toutefois, des tâches plus complexes, comme l'intégration visuomotrice pour les fonctions motrices fines semble affectée à l'âge adulte, alors que la précision et la vitesse des mouvements semblent rester intactes (Neuner et al., 2012).

Les études en imagerie par résonance magnétique anatomique (IRMa) et fonctionnelle (IRMf) laissent croire qu'il existerait chez les enfants et adolescents SGT une certaine plasticité neuronale compensatoire. Dans un premier lieu, les déficits au niveau moteur observés en neuropsychologie furent associés à une réduction du nombre d'interneurones inhibiteurs retrouvés dans le striatum, ce qui provoquerait une diminution du contrôle des commandes motrices (Kalanithi et al., 2005). En deuxième lieu, une réduction de l'inhibition normalement retrouvée dans les différentes régions motrices du cortex fut observée (Ziemann, Paulus, & Rothenberger, 1997), de même qu'une activité synaptique excessive dans les circuits moteurs cortico-striato-thalamo-corticaux (Mink, 2006). L'activité neuronale compensatoire prendrait ainsi place dans les régions préfrontales, cingulaires, striatales et thalamiques. Des affections au niveau de ces régions seraient ainsi en lien avec les troubles de la planification et de la production des mouvements observés chez les patients tics. De plus, une hypertrophie des régions motrices fut aussi rapportée, suggérant une réorganisation neuronale (Roessner, Overlack, et al., 2011).

En ce qui a trait à la neurodynamique des tics, les patients SGT présentent des anomalies fonctionnelles à différents stades de l'exécution des tics. Déjà en état de repos, on rapporte que les patients avec le SGT démontrent un couplage anormal des régions motrices et limbiques, de même qu'une hyperactivité des aires motrices secondaires comparativement à des individus sains (Jeffries et al., 2002). Lors de l'apparition soudaine d'un tic, des études en électrophysiologie mesurant le *Bereitschaftspotential* (i.e., potentiels électriques de préparation motrice) ont permis de déceler que le réseau moteur activé est organisé différemment comparativement à celui impliqué lors de l'exécution du même mouvement effectué de façon volontaire (Karp, Porter, Toro, & Hallett, 1996). L'aire supplémentaire motrice, ainsi que le cortex cingulaire antérieur furent identifiés comme étant les régions génératrices²⁰ du *Bereitschaftspotential*, supportant l'implication de ces structures dans la physiopathologie des tics (Rothenberger & Roessner, 2013).

Dans une récente recension des écrits, Rothenberger et Roessner (2013) ont identifié l'insula, le cervelet, l'aire supplémentaire motrice, le cortex cingulaire antérieur et l'operculum pariétal comme étant les constituants d'un réseau moteur lié à la génération des tics. Ces régions représenteraient donc les structures les plus touchées chez les individus atteints de tics. De plus, d'autres aires cérébrales seraient recrutées lors de la suppression des tics, par exemple le cortex frontal droit, la substance noire et l'aire tegmentale ventrale (Baym, Corbett, Wright, & Bunge, 2008). Même lors de l'exécution de mouvements volontaires simple, les patients atteints de troubles des tics doivent fournir un effort mental plus important en activant un réseau neuronal plus étendu (boucle fronto-striato-thalamo-corticale) que celui activé par les individus sains (Rothenberger & Roessner, 2013).

3.2 Attention

Le concept d'attention fait référence à la capacité de rester concentré sur un élément pendant un certain moment. Cependant, il existe différents types d'attention permettant d'accomplir un éventail de tâches quotidiennes ; comme l'attention sélective qui permet d'éliminer les distractions environnantes, l'attention soutenue qui est essentielle à l'accomplissement d'activités plus longues, comme la lecture, et l'attention partagée grâce à

²⁰ Voir section 3.5

laquelle nous pouvons écouter de la musique tout en cuisinant. Dans la recension des écrits scientifiques, on dénote plusieurs études supportant l'existence de troubles attentionnels dans le SGT. Or, tel que présenté précédemment à la section 2.1, plusieurs études n'ont pas contrôlé pour la présence d'un TDA/H concomitant. L'intrusion de cette variable confondante freine donc les conclusions potentielles quant à la présence de difficultés attentionnelles comme symptôme cognitif cardinal du SGT.

Neurobiologie de l'attention

Afin de ne pas être distrait par chaque petit détail des éléments nous entourant, notre cerveau procède à une sélection des stimuli à analyser via l'attention sélective. Afin de traiter ces informations, deux mécanismes prennent place de façon parallèle : les traitements ascendant et descendant. Le traitement ascendant des stimuli débute dans les aires sensorielles primaires (e.g., les aires visuelles V1 et V2, voir Fig. 4), souvent appelées aires de bas niveau, où l'analyse des caractéristiques physiques s'effectue (Grill-Spector & Malach, 2004). Par exemple, pour les stimuli visuels, la couleur, la forme et la taille sont les caractéristiques physiques traitées par les aires sensorielles primaires. Parallèlement, le traitement descendant origine des régions corticales associées au fonctionnement cognitif (e.g., la région occipital latérale), souvent appelées aires de haut niveau, et permet de sélectionner les stimuli qui seront analysés par les aires de bas niveau en orientant l'attention vers ceux-ci (Grill-Spector & Malach, 2004). Cette orientation de l'attention serait contrôlée par la région du champ oculaire frontal (mieux connu sous le terme *frontal eye field region*, *FEF*) située dans le cortex prémoteur du lobe frontal, ainsi que par le cortex pariétal postérieur et le réseau fronto-insulo-cingulaire (Huang, Belliveau, Tengshe, & Ahveninen, 2012 ; Shomstein & Yantis, 2006 ; Wardak, Ibos, Duhamel, & Olivier, 2006).

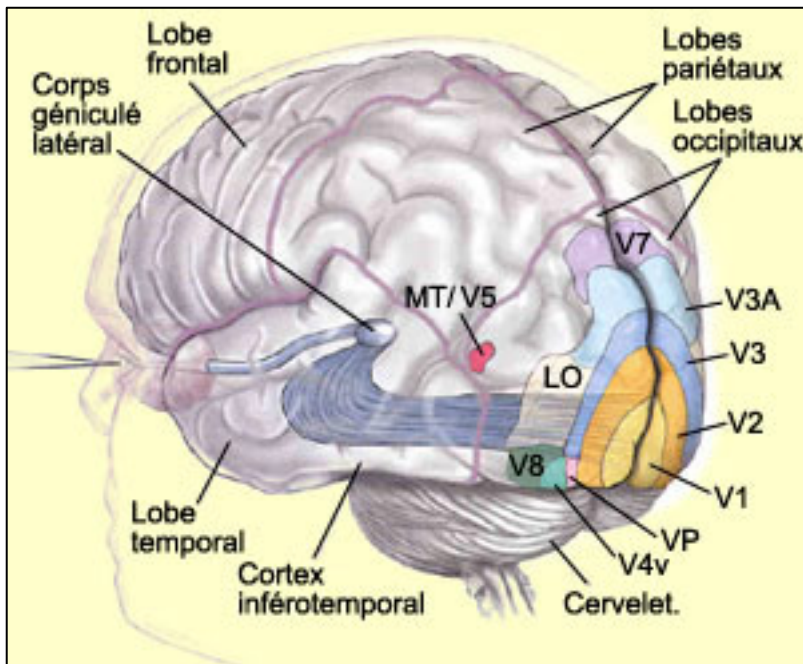


Figure 4. Illustration des aires de bas (e.g., V1, V2) et de haut niveau (e.g., LO) impliquées dans les fonctions attentionnelles. Source : Figure libre de droits d’auteurs (Copyleft) provenant de la plateforme web *Le cerveau à tous les niveaux* dans la section *L’œil*. (URL : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_02/a_02_cr/a_02_cr_vis/a_02_cr_vis.html).

Un autre type d’attention, nommément l’attention partagée, nous permet d’effectuer certaines tâches simultanément sans trop en compromettre l’efficacité (e.g., prendre des notes en écoutant un cours). Bien que nous soyons en mesure d’accomplir plusieurs tâches à la fois, un phénomène appelé le « clignement attentionnel » prend place sans que nous en prenions conscience. Ceci est simplement dû au fait que notre cerveau ne peut analyser deux stimuli exactement au même moment. D’ailleurs, nous ne pourrions poser notre attention sur un stimulus apparaissant quelques millisecondes à la suite d’un autre puisque le premier sera encore au centre du locus attentionnel. Malgré l’absence d’attention portée à ce deuxième stimulus, certains traitements perceptifs involontaires auront tout de même lieu puisqu’un effet d’amorçage pourra être mesuré. L’effet d’amorçage teindra la réponse ou la performance d’une tâche subséquente en fonction du stimulus amorcé. Par exemple, la présentation du mot « maison » durant le clignement attentionnel influencera les réponses que la majorité des gens donneront à la question « Nommez des mots commençant par la lettre M », dans ce sens où ceux-ci auront tendance à répondre « maison ». Tel qu’illustré à la Figure 5, le réseau neuronal

impliqué dans le clignement attentionnel regroupe le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal latéral (Martens & Wyble, 2010).

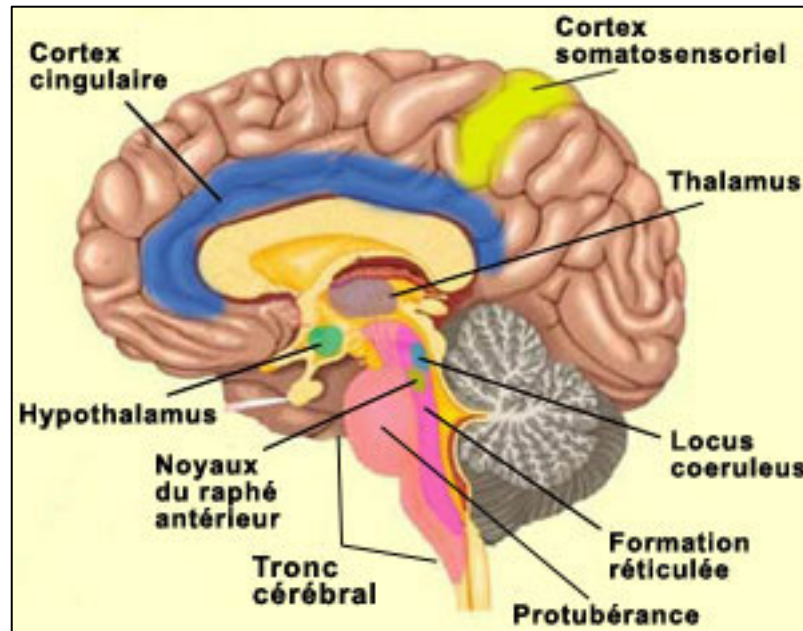


Figure 5. Illustration du cortex cingulaire. Source : Figure libre de droits d’auteurs (Copyleft) provenant de la plateforme web *Le cerveau à tous les niveaux* dans la section *L’émergence de la conscience*.
(URL : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_12/i_12_cr/i_12_cr_con/i_12_cr_con.html).

D’un autre côté, l’attention soutenue nous permet aussi de rester concentrés sur de plus longues périodes de temps (de quelques minutes à quelques heures) afin d’accomplir des tâches plus exigeantes (e.g., jouer un morceau de musique). À la manière de l’attention sélective, le traitement des stimuli en attention soutenue serait modulé par des processus ascendants et descendants prenant place près des régions du sillon intrapariétal, de la jonction frontale inférieure et du cortex préfrontal latéral-médian. Ce dernier est aussi impliqué dans le signalement des stimuli pertinents à la tâche en cours à la jonction temporo-pariétal, qui à son tour devra informer l’insula antérieure, le cortex cingulaire médian antérieur et le cortex préfrontal dorsomédian de réorienter l’attention vers les stimuli pertinents précédemment identifiés (Langner & Eickhoff, 2013). C’est l’insula antérieure (voir Fig. 6) qui est responsable de l’état d’engagement ou de désengagement attentionnel, en envoyant certains

signaux au cortex cingulaire médian antérieur et au cortex préfrontal dorsomédian leur indiquant d'augmenter la distribution des ressources attentionnelles envers la tâche cible.

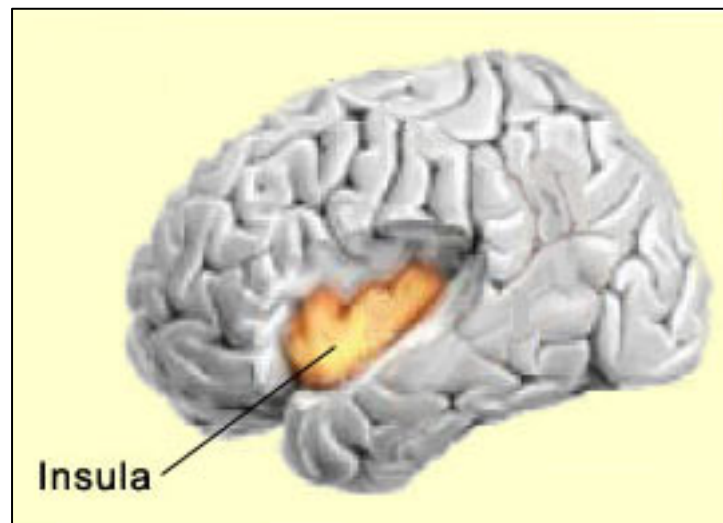


Figure 6. Identification de l'insula, une structure sous-corticale impliquée dans l'engagement attentionnel. Source : Figure libre de droits d'auteurs (Copyleft) provenant de la plateforme web *Le cerveau à tous les niveaux* dans la section *L'émergence de la conscience*, d'après Wheatley et al. (2007).

(URL : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_12/i_12_cr/i_12_cr_con/i_12_cr_con.html)

Tel que décrit (section 3.1), des anomalies régionales à la fois impliquées dans les fonctions motrices et attentionnelles furent identifiées chez des patients SGT. Par conséquent, il devient ardu de déterminer si les déficits attentionnels identifiés dans les troubles des tics représentent un symptôme cognitif cardinal du SGT ou si ceux-ci sont dus à la présence de TDA/H concomitant. Cette distinction est importante car les traitements pharmacologiques, administrés entre autres afin de diminuer l'impact d'un déficit attentionnel, peuvent différer selon la présence ou l'absence de troubles concomitants chez les patients atteints de tics.

Anomalies des circuits attentionnels chez les individus atteints de tics

Il est particulièrement difficile de statuer sur l'existence de troubles attentionnels chez les patients présentant un SGT sans TDA/H concomitant. En premier lieu, une grande proportion des études n'a pas directement comparé des patients présentant uniquement un SGT à des patients présentant un TDA/H en concomitance. En deuxième lieu, il est aussi fort probable que la suppression des tics consomme une partie importante de ressources

attentionnelles des patients donnant l'impression d'un déficit (Cavanna, Eddy, & Rickards, 2009).

À ce titre, plusieurs études ont rapporté des déficits d'attention soutenue chez des patients tics adultes en utilisant le *Trail Making Test*, un test qui fait aussi appel à l'attention et à la motricité (Bornstein & Yang, 2001). Toutefois, d'autres auteurs rapportent qu'en utilisant un test différent (*Continuous Performance Test*), l'addition de TDA/H concomitant a un effet délétère sur les performances des participants SGT (Silverstein, Como, Palumbo, West, & Osborn, 1995). Yeates et Bornstein (1994) rapportent que des enfants présentant de façon concomitante un SGT et un TDAH démontrent des déficits au niveau de certaines composantes de l'attention, plus précisément l'encodage, l'attention sélective et l'attention soutenue. Or, même chez des patients SGT exempts de troubles concomitants, Chang, McCracken, et Piacentini (2007) ainsi que Schuerholz, Baumgardner, Singer, Reiss, et Denckla (1996) ont identifié des troubles attentionnels, au niveau de l'attention spatiale et de l'attention soutenue.

À ce jour, aucune étude en neuroimagerie n'a évalué l'activité cérébrale de patients atteints de tics spécifiquement en lien avec les circuits attentionnels. Cependant, des études en électrophysiologie ont permis de nuancer les déficits attentionnels identifiés à l'aide des tests neuropsychologiques présentés précédemment. De fait, Johannes et al. (1997) rapportent que les patients SGT ont des temps de réaction et des performances similaires à ceux des participants contrôles pour des tâches attentionnelles simples. Or, les patients tics présentaient de plus grandes difficultés lors de tâches attentionnelles plus complexes. Les auteurs ont donc proposé que les patients SGT devaient fournir un effort attentionnel plus important que les participants contrôles afin d'atteindre des niveaux de performance similaires. van Woerkom, Roos, et van Dijk (1994) ont obtenu des résultats semblables à ceux de Johannes et al. (1997). Ils ont proposé que les problèmes attentionnels des patients SGT, décelés en électrophysiologie, pouvaient émerger de dysfonctions émanant du cortex frontal et des ganglions de la base. Un point important à soulever de ces études est que la présence de troubles concomitants n'a pas été contrôlée. Ainsi, tout comme pour les études en neuropsychologie, il est pour l'instant impossible de savoir si ces déficits attentionnels représentent des symptômes cognitifs cardinaux du SGT ou s'ils sont associés à la présence de

TDA/H. Shucard, Benedict, Tekok-Kilic, & Lichter (1997) dénotent que plusieurs paradigmes utilisés afin d'évaluer les capacités attentionnelles comportent une réponse comportementale motrice. Par conséquent, les difficultés psychomotrices observées chez les patients SGT pourraient influencer leurs performances aux tâches attentionnelles et ainsi confondre les conclusions tirées.

3.3 Mémoire

Neurobiologie de la mémoire

C'est grâce à la mémoire que nous pouvons encoder, emmagasiner, consolider et retrouver l'information. On divise habituellement les types de mémoire selon la durée de rétention de l'information, nommément la mémoire à court et à long terme. La mémoire à court terme emmagasine les informations de quelques secondes à quelques minutes pour nous permettre d'être plus efficaces (e.g., nous souvenir du numéro de téléphone qu'un interlocuteur vient de nous communiquer pendant que nous l'écrivons). La mémoire de travail emmagasine aussi l'information sur une courte période de temps, mais manipule celle-ci plus activement que la mémoire à court terme et, contrairement à cette dernière, interagit avec la mémoire à long terme. La mémoire à long terme nous permet de conserver des informations sur des périodes allant de quelques jours à plusieurs années. Celle-ci est encore une fois divisée en sous-types, comme la mémoire épisodique (spécialisée aux éléments autobiographiques), la mémoire sémantique (spécialisée aux éléments de connaissances générales), la mémoire procédurale (qui nous permet d'acquérir des habiletés par la pratique), etc. (Garcia-Lazaro, Ramirez-Carmona, Lara-Romero, & Roldan-Valadez, 2012).

Selon le modèle de Baddeley (2003), la mémoire de travail effectue un pont entre la mémoire à court terme et la mémoire à long terme en emmagasinant les informations de manière temporaire. D'après ce modèle, la mémoire de travail serait divisée en quatre parties : la bouche phonologique (qui traite et maintient l'information verbale), le calepin visuo-spatial (qui traite et maintient les informations visuelles et spatiales), l'administrateur central (qui gère les ressources attentionnelles), ainsi que le tampon épisodique (qui intègre les informations afin de les recomposer en représentations plus complexes, et qui transfère ces dernières dans la mémoire épisodique). Une méta-analyse en IRMf a permis d'identifier un réseau neuronal

central, notamment le réseau fronto-pariétal bilatéral, s'activant lors de diverses tâches sollicitant la mémoire de travail (Rottschy et al., 2012). Ce réseau neuronal comprend le gyrus frontal inférieur, le cortex insulaire antérieur et l'aire motrice supplémentaire (voir Fig. 3,4 & 5). En fonction du type de tâche, d'autres régions s'activent complémentirement au réseau commun. Par exemple, l'aire de Broca gauche est sollicitée lors de tâches impliquant la mémoire de travail verbale, alors que les aires prémotrices dorsale et médiane s'activent lorsque la mémoire de travail non-verbale est sollicitée. De plus en plus d'évidences indiquent que les émotions jouent un rôle sur la mémoire. Par exemple, l'hippocampe semblerait aussi avoir un rôle dans la mémoire de travail non-verbale (Luck et al., 2010).

D'autres régions cérébrales semblent être impliquées dans les autres types de mémoire présentés ci-haut. Globalement, la mémoire à long terme impliquerait le lobe temporal médian, qui inclut l'hippocampe ainsi que les régions corticales entorhinale, périrhinale et parahippocampique. Par ailleurs, une méta-analyse de Spaniol et al. (2009) a permis d'identifier que l'hippocampe antérieur gauche, l'amygdale droite et le gyrus frontal inférieur étaient sollicités lors de l'encodage de l'information en mémoire épisodique. De plus, le gyrus parahippocampique droit, le gyrus frontal médian et supérieur, le sillon intrapariétal, le lobe pariétal supérieur et le lobe pariétal inférieur latéral sont impliqués dans la récupération des informations emmagasinées en mémoire à long terme (voir Fig. 7).

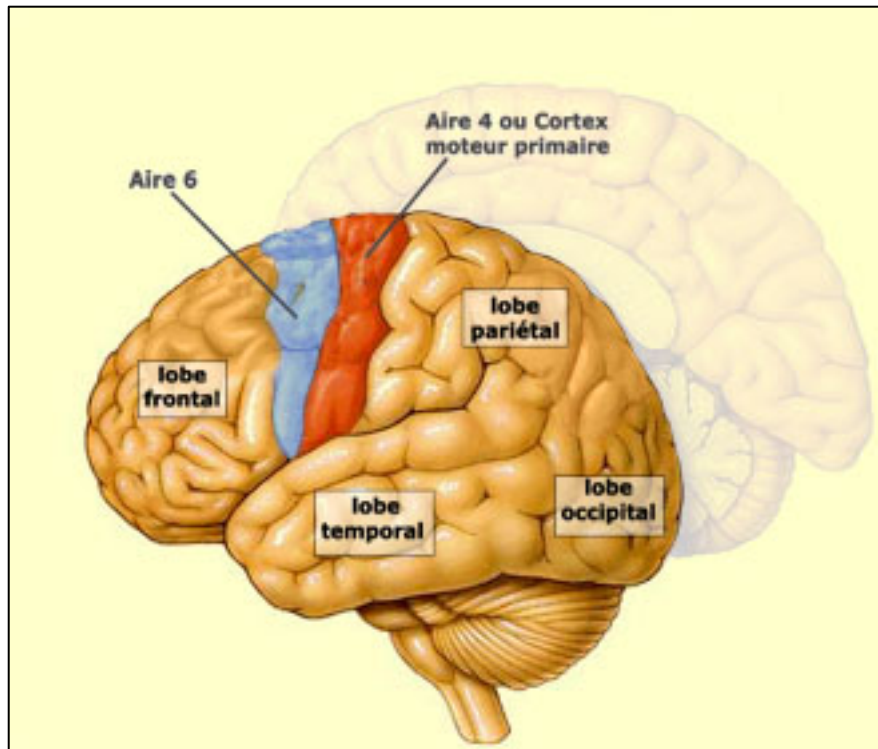


Figure 7. Localisation des différents lobes du cerveau. Source : Figure libre de droits d’auteurs (Copyleft) provenant de la plateforme web *Le cerveau à tous les niveaux* dans la section *Le corps en mouvement*.
(URL : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_06/d_06_cr/d_06_cr_mou/d_06_cr_mou.html)

En ce qui concerne les corrélats neurophysiologiques de la mémoire sémantique, il n’existe pas à ce jour de consensus concernant la localisation anatomique des structures impliquées. Certains auteurs ont posé l’hypothèse que les informations seraient emmagasinées dans les régions cérébrales où celles-ci furent initialement traitées (Binder & Desai, 2011). Par exemple, le son que fait une guitare sera emmagasiné dans les aires auditives, alors que la forme de celle-ci sera conservée dans les aires visuelles. D’autres hypothèses soutiennent aussi que le cortex préfrontal inférieur gauche et le gyrus fusiforme seraient des structures impliquées dans la mémoire sémantique (Garcia-Lazaro et al., 2012).

Pour la mémoire procédurale, les études démontrent que les régions impliquées seraient : le néostriatum, la substance noire, le thalamus ventral ainsi que les aires visuelles et prémotrices (Squire, 2004). En outre, la potentialisation à long terme serait un mécanisme neuronal important dans la consolidation des informations en mémoire procédurale. Ce

phénomène peut avoir lieu dans toutes les régions cérébrales. Il s'agit d'un mécanisme neurochimique de renforcement des synapses suite à la répétition de stimulations simultanées (Malenka & Nicoll, 1999).

En somme, il est important de rappeler que certaines structures associées aux processus moteurs (e.g., l'aire supplémentaire motrice et le cortex prémoteur) ont aussi été associées aux fonctions de la mémoire, et plus spécifiquement à la mémoire visuospatiale.

Anomalies de la mémoire chez les individus atteints de tics

Les patients atteints de tics semblent présenter certains troubles de la mémoire, et plus particulièrement au niveau de la mémoire spatiale. Par exemple, Watkins et al. (2005) ont observé des déficits en mémoire visuelle spatiale chez des adultes SGT, tels que mesurés à l'aide du test neuropsychologique de la *Tour de Londres* (Culbertson & Zillmer, 1998). Lavoie, Thibault, Stip, et O'Connor (2007) ont eux aussi rapporté des déficits chez des adultes SGT en mémoire visuelle en utilisant un autre test neuropsychologique, la *Figure Complexe de Rey-Osterrieth* (Osterrieth, 1944). Channon, Pratt, et Robertson (2003) ont utilisé le test de reproduction visuelle de la batterie *Wechsler* (Taylor & Heaton, 2001), et ont identifié un effet délétère du TDA/H et du TOC aux performances des patients SGT. A contrario, Chang et al. (2007), Verte, Geurts, Roeyers, Oosterlaan, et Sergeant (2005), Brookshire, Butler, Ewing-Cobbs, et Fletcher (1994) n'ont pas trouvé de déficit en mémoire visuelle chez des enfants SGT en utilisant la *Figure Complexe de Rey-Osterrieth*, le *Benton visual retention test* (Sivan 1992) et le *Corsi block tapping test* (Kessels, van Zandvoort, Postma, Kappelle, & de Haan, 2000). La mémoire visuelle semble donc être affectée plus tardivement dans le développement des tics. Étant donné qu'aucune étude longitudinale ne rapporte de données concernant les habiletés de mémoire dans le SGT, plusieurs hypothèses peuvent être soulevées. Premièrement, les patients qui présentent encore des tics à l'âge adulte pourraient présenter des réseaux neuronaux distincts des patients pour qui leurs tics se sont grandement estompés. Ces réseaux neuronaux distincts pourraient expliquer les différences observées entre les résultats d'enfants et d'adultes au niveau des performances de mémoire. Deuxièmement, les troubles de mémoire pourraient aussi possiblement apparaître avec l'avancement de l'âge des patients SGT.

Du côté de la mémoire verbale, très peu de données permettent de démontrer qu'il existerait un déficit chez les patients SGT. En fait, la majorité des études ne rapportent pas de difficulté en mémoire verbale chez les patients SGT, et ce en utilisant diverses tâches neuropsychologiques telles que le *California Verbal Learning Test* (Delis, Freeland, Kramer, & Kaplan, 1988), le *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Vakil & Blachstein, 1993), ou le *Adult Memory and Information Processing Battery* (Brookshire et al., 1994 ; Cavanna et al., 2009 ; Chang et al., 2007 ; Channon et al., 2003 ; Coughlan & Hollows, 1985 ; Eddy, Rickards, & Cavanna, 2012 ; Randolph, Hyde, Gold, Goldberg, & Weinberger, 1993).

En ce qui a trait à la mémoire de travail, les conclusions que l'on peut tirer de la recension des écrits scientifiques sont moins claires. Plusieurs auteurs ont utilisé des tests neuropsychologiques et ont rapporté des déficits en mémoire de travail visuospatiale chez les patients SGT (Chang et al., 2007 ; Channon, Flynn, & Robertson, 1992 ; Stebbins et al., 1995 ; Verte et al., 2005). Toutefois, en utilisant d'autres tests neuropsychologiques mesurant la mémoire de travail visuospatiale, certains auteurs n'ont pas observé de déficit (Channon, Gunning, Frankl, & Robertson, 2006 ; Crawford, Channon, & Robertson, 2005 ; Eddy et al., 2012 ; Goudriaan, Oosterlaan, de Beurs, & van den Brink, 2006). Une étude intéressante fut menée par Hershey et al. (2004), dans laquelle les patients SGT devaient accomplir une tâche en mémoire de travail visuelle (*2-back letter task*) avant et après l'administration intraveineuse de *Levodopa*, un agoniste dopaminergique. Du point de vue comportemental, les patients SGT avaient des temps de réaction et des performances similaires au groupe contrôle avant l'injection. Au niveau cérébral, les patients SGT présentaient une hyperactivation dans les régions du cortex pariétal, du gyrus frontal médian et du thalamus gauche, malgré l'absence d'anomalies au niveau neuropsychologique. Par la suite, l'injection de *Levodopa* a permis de normaliser l'hyperactivité cérébrale dans les régions mentionnées ci-dessus. Ce type de données suggère donc que certains tests neuropsychologiques n'arrivent pas à déceler la présence d'anomalies neurocognitives, qui seraient identifiées seulement à l'aide d'outils plus sensibles, comme la neuroimagerie. De plus, des études en électrophysiologie ont permis de détecter et de suivre la chronométrie de ces hyperactivations cérébrales. Notamment, les travaux de Thibault et al. (2008) ont permis de mettre en relief une hyperactivation pariétale de la composante P300, corrélée avec la sévérité des tics, lors d'une tâche de mémoire de

travail visuelle chez des patients SGT. Les auteurs concluent que les patients SGT investissent plus de ressources cognitives lors de tâche nécessitant une actualisation du contexte en mémoire de travail (voir section 3.5 pour description de la P300).

Parallèlement, les enfants et adultes SGT ne semblent pas présenter de trouble de mémoire de travail verbale selon différents tests neuropsychologiques (Chang et al., 2007 ; Channon et al., 2006 ; Crawford et al., 2005 ; Eddy et al., 2012 ; Goudriaan et al., 2006 ; Osmon & Smerz, 2005 ; Randolph et al., 1993). Or, Osmon et Smerz (2005) notent un point important concernant l'impact de la sévérité des tics sur les fonctions cognitives mesurées par des tests neuropsychologiques. Les auteurs proposent qu'il soit important de comparer les performances neurocognitives de patients présentant différents niveaux de sévérité du SGT, puisque cette variable pourrait influencer les résultats obtenus. On retrouve effectivement ce type d'influence dans le TOC, où des patients atteints plus sévèrement présentaient des anomalies électrophysiologiques en mémoire de travail comparativement à d'autres patients présentant un TOC plus léger (Lavoie, Sauvé, Morand-Beaulieu, Charron, & O'Connor, 2014).

Tout comme la sévérité des tics, une autre variable, nommément la complexité des tics, pourrait elle aussi influencer l'intégrité du fonctionnement de la mémoire de travail visuospatiale. En effet, certaines aires corticales sont conjointement impliquées dans les réseaux moteurs et ceux du fonctionnement de la mémoire, comme l'aire motrice supplémentaire et le cortex prémoteur. Ainsi, puisque les tics plus complexes impliquent un plus grand nombre de muscles et par conséquent sollicitent plus de ressources corticales pour la planification motrice, la présence de ceux-ci pourrait influencer le fonctionnement de la mémoire de travail visuospatiale à travers un dysfonctionnement des structures corticales partagées. À ce sujet, des différences anatomiques au niveau de l'épaisseur corticales de ces régions ont déjà été observées par des études en IRM entre des patients qui avaient des tics simples ou complexes (Worbe, Gerardin, et al., 2010).

3.4 Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives regroupent un ensemble de processus cognitifs essentiels, comme la planification, la flexibilité cognitive et l'inhibition. Une planification efficace est

atteinte lorsque les séquences de pensées et d'actions sont préalablement formulées, évaluées et sélectionnées. La planification peut être évaluée à l'aide de tests neuropsychologiques comme la *Tour de Londres* ou la *Tour de Hanoï*. La flexibilité mentale réfère à la capacité qu'ont les individus d'ajuster leurs systèmes de pensées lorsqu'ils font face à de nouveaux stimuli (Scott, 1962) et à la possibilité d'agencer certaines connaissances afin d'en faire émerger des solutions originales à des problèmes jamais rencontrés auparavant (Moore & Malinowski, 2009). En neuropsychologie, la planification est généralement évaluée à travers le *Wisconsin Card Sorting Test*. Finalement, l'inhibition cognitive et motrice sont définies comme étant la capacité d'empêcher volontairement la production d'un mouvement, d'un son, d'une pensée (Bari & Robbins, 2013). On les mesure à l'aide de tâches comme le *Go-NoGo* et le *Stop Signal*.

Neurobiologie des fonctions exécutives

Dans une méta-analyse des données étudiant les fonctions exécutives en IRMf, Houde, Rossi, Lubin, et Joliot (2010) rapportent que les régions corticales frontales dorsolatérales et inférieures, ainsi que l'insula représentent les aires les plus souvent activées lors de tâches sollicitant les fonctions exécutives. En lien avec la planification, Andreasen et al. (1992) ont observé une augmentation dans l'activité cérébrale du cortex préfrontal bilatéral chez des individus sains alors qu'ils exécutaient la tâche de la *Tour de Londres* dans un scanner d'IRMf. Ces résultats furent corroborés par deux études similaires en tomographie d'émission monophotonique (Morris, Ahmed, Syed, & Toone, 1993 ; Rezai et al., 1993). Afin d'obtenir une résolution spatiale plus précise, Owen, Doyon, Petrides, et Evans (1996) ont utilisé la tomographie par émission de positons. Leurs résultats suggèrent que lors d'un effort de planification, le cortex médian-dorsolatéral gauche serait spécifiquement activé. Par ailleurs, dans une autre étude en tomographie par émission de positons, le changement dans la complexité de la tâche de planification à accomplir fut associé avec l'activité du noyau caudé, une structure retrouvée dans les ganglions de la base (Dagher, Owen, Boecker, & Brooks, 1999). Une étude similaire en IRMf rapporte que l'augmentation de la demande cognitive des tâches serait corrélée avec l'activité du précunéus, du cortex pariétal inférieur, du cortex prémoteur, l'aire supplémentaire motrice gauche ainsi que le cortex préfrontal dorsolatéral (voir Fig. 8) (van den Heuvel et al., 2003). Ces observations pourraient expliquer la présence

de difficultés de planification dans les troubles psychiatriques associés à un dysfonctionnement des ganglions de la base comme le SGT (Unterrainer & Owen, 2006). De plus, l'implication de l'aire supplémentaire motrice dans les processus de planification suggère que les patients atteints de tics pourraient aussi présenter des difficultés de planification motrice.

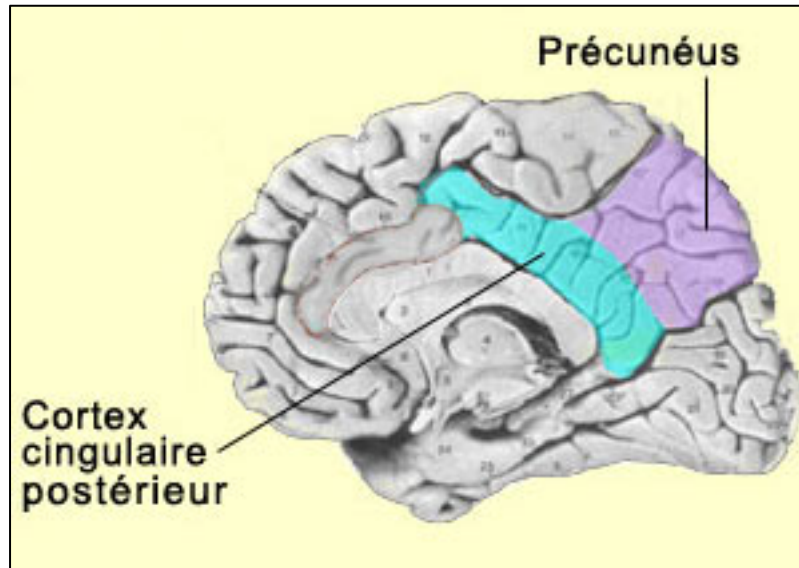


Figure 8. Illustration du précunéus, structure impliquée dans les habiletés de planification. Source : Figure libre de droits d'auteurs (Copyleft) provenant de la plateforme web *Le cerveau à tous les niveaux* dans la section *L'émergence de la conscience*, d'après Wheatley et al. (2007). (URL : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_12/i_12_cr/i_12_cr_con/i_12_cr_con.html).

Une étude sur 149 patients cérébrolésés en tomodensitométrie a révélé que les troubles associés à la flexibilité cognitive seraient reliés à des dysfonctions du faisceau arqué longitudinal supérieur, reliant les régions corticales frontale, temporale et pariétale (voir Fig. 7) (Barbey, Colom, & Grafman, 2013). Plus précisément, les régions de l'aire de Broca, le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitofrontal, du gyrus temporal supérieur, du cortex pariétal inférieur et supérieur, du cortex somato-sensoriel, du cortex moteur primaire, du cortex préfrontal dorsolatéral, du cortex pariétal supérieur et inférieur, ainsi que le gyrus temporal supérieur seraient impliquées (Kamigaki, Fukushima, Tamura, & Miyashita, 2012). Ces régions furent associées au langage, à l'orientation spatiale, aux processus moteurs et à la

mémoire de travail. Ceci suggère donc que lors d'exercices de flexibilité cognitive, plusieurs mécanismes cognitifs pourraient être sollicités et combinés.

Par ailleurs, des études chez le primate ont permis d'isoler un groupe de neurones, localisés dans la région arquée inférieure du cortex frontal, qui seraient impliqués de manière importante dans la flexibilité cognitive (Kamigaki et al., 2012). De plus, les auteurs ont procédé à l'inactivation/inhibition de ce groupe de neurones à l'aide de muscimole (un agoniste aux récepteurs GABA_A) et ont observé une diminution drastique des performances à la tâche mesurant la flexibilité cognitive. L'ensemble de ces données suggère donc que certains réseaux de neurones regroupés dans la région arquée inférieure du cortex frontal soient essentiels à la flexibilité cognitive.

Le test neuropsychologique le plus souvent utilisé pour évaluer la flexibilité cognitive est le *Wisconsin Card Sorting Test*. Pour accomplir ce test, les participants doivent classer des cartes selon le motif et la couleur, en fonction de règles qu'ils ne connaissent pas. Autrement dit, ils doivent décider si la carte tournée est conforme ou non à la règle en vigueur. Afin qu'ils puissent découvrir les règles, l'expérimentateur leur fournit un indice ; pour chaque carte retournée, il indiquera aux participants si leur réponse est correcte ou incorrecte. Après quelques essais, les participants présentant une bonne flexibilité cognitive pourront découvrir la règle et répéter ce processus lorsque la règle aura changé. Le changement de règle s'effectue à l'insu du participant. Lorsque la règle change, les participants remarqueront que les réponses qu'ils croyaient conformes passeront de correctes à incorrectes. Ceux faisant preuve d'une bonne flexibilité n'éprouveront pas de difficulté à remarquer ce changement et tenteront de redécouvrir la nouvelle règle. Des individus ayant une pauvre flexibilité cognitive persévéreront dans la première règle malgré que celle-ci soit changée.

Par ailleurs, l'inhibition cognitive fait référence à la capacité d'arrêter ou de cesser l'exécution d'un comportement ou de certains processus cognitifs activés, entièrement ou en partie (Bari & Robbins, 2013). Cette forme d'inhibition peut se faire selon un mode rapide d'interruption d'une activité en cours, ou selon un mode permettant la suspension de propensions à faire un mouvement ou processus cognitif (Aron, 2010). L'impulsivité et l'inhibition cognitive sont deux concepts inter-reliés en ce sens où l'échec d'inhiber une réponse cognitive ou motrice s'exprimera sous forme d'impulsivité. Plusieurs sous-processus

sont impliqués dans l'inhibition cognitive et l'impulsivité, tels que la détection de conflits, le changement du locus attentionnel, la surveillance des erreurs, etc. Par conséquent, il n'est pas surprenant qu'un réseau cortical complexe ait été identifié en lien avec l'inhibition cognitive et l'impulsivité. Selon des études sur des patients cérébrolésés et des données en IRMf, ce réseau comprendrait : le cortex pariétal, le cortex préfrontal ventrolatéral, l'insula, le cortex frontal inférieur, le cortex préfrontal dorsolatéral ainsi que le cortex cingulaire antérieur (Bari & Robbins, 2013 ; Swick, Ashley, & Turken, 2011). En ce qui concerne l'inhibition motrice, l'aire supplémentaire pré-motrice, l'aire supplémentaire motrice et le cortex pré-moteur s'ajoutent au réseau d'inhibition cognitive présenté ci-haut.

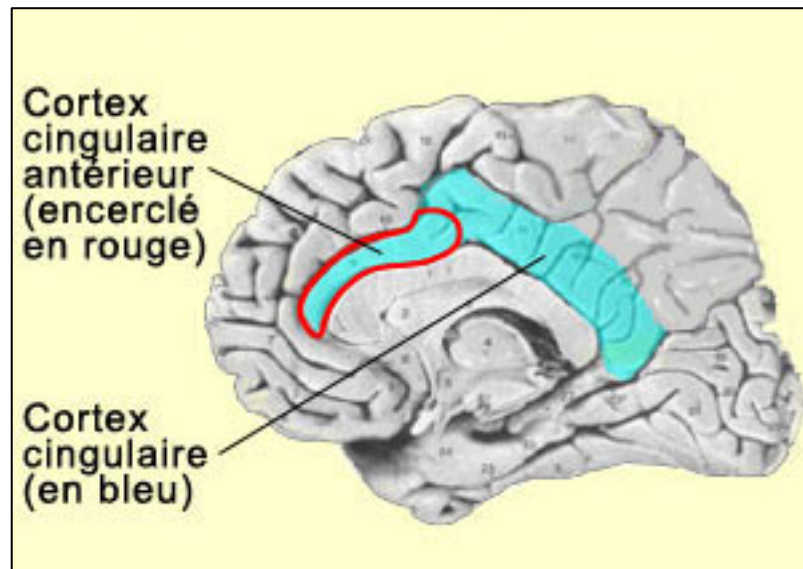


Figure 9. Localisation du cortex cingulaire, région corticale impliquée dans plusieurs domaines cognitifs, comme la motricité et les fonctions exécutives. Source : Figure libre de droits d'auteurs (Copyleft) provenant de la plateforme web *Le cerveau à tous les niveaux* dans la section *L'émergence de la conscience*, d'après Wheatley et al. (2007). (URL : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_12/i_12_cr/i_12_cr_con/i_12_cr_con.html).

Des études en pharmacologie ont permis d'identifier que les psychostimulants ainsi que l'atomoxetine, un inhibiteur de la recapture noradrénergique, améliorent les capacités d'inhibition tant chez les rats que chez les humains (Eagle, Bari, & Robbins, 2008 ; Eagle, Tufft, Goodchild, & Robbins, 2007). Ces molécules ont pour effet d'augmenter les taux de

dopamine et de noradrénaline dans le cortex préfrontal. D'autres régions ont aussi été identifiées comme faisant partie du circuit de l'inhibition à l'aide d'études en électroencéphalographie (EEG) et en magnétoencéphalographie (MEG), telles que le cortex orbitofrontal latéral droit et le cortex cingulaire antérieur dorsal (Bokura, Yamaguchi, Matsubara, & Kobayashi, 2002 ; Luus, Van Snellenberg, & Liotti, 2007). L'aire supplémentaire pré-motrice jouerait aussi un rôle important dans l'inhibition motrice (Pires, Leिताo, Guerrini, & Simoes, 2014).

Parallèlement, l'impulsivité pourrait provenir d'un échec du contrôle des voies descendantes du cortex frontal vers les ganglions de la base ou d'une hyperactivité du circuit striatal (Fineberg et al., 2010). Des études électrophysiologiques suggèrent que l'impulsivité reflète les effets d'une réduction ou d'une allocation inadéquate des ressources attentionnelles disponibles pour traiter les différentes informations entrantes (Russo, De Pascalis, Varriale, & Barratt, 2008). Dans des études chez les rats, des lésions au noyau accumbens, au cortex orbitofrontal et au cortex préfrontal ventromédian ont induit des comportements impulsifs (Cardinal, Pennicott, Sugathapala, Robbins, & Everitt, 2001).

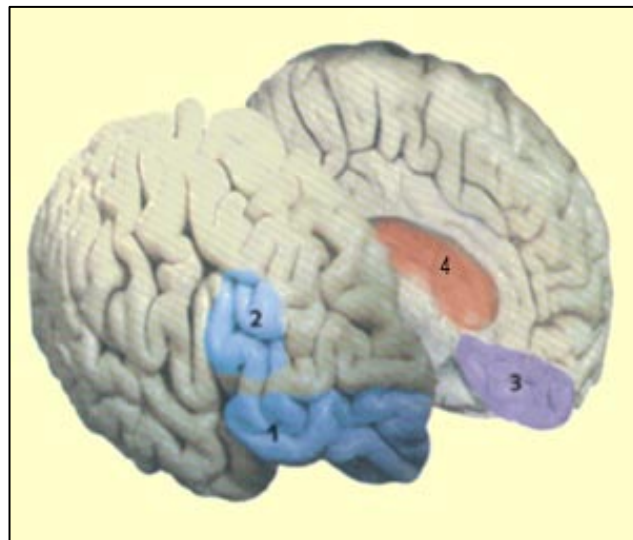


Figure 10. Illustration du cortex orbitofrontal (1), du cortex préfrontal latéral (2), du cortex ventromédian (3) et du système limbique (4). Source : Figure libre de droits d'auteurs (Copyleft) provenant de la plateforme web *Le cerveau à tous les niveaux* dans la section *Les troubles de l'esprit*.

(URL : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_08/i_08_cr/i_08_cr_dep/i_08_cr_dep.html).

Anomalies exécutives dans les troubles des tics

La plupart des études en neuropsychologie mesurant les habiletés de planification chez les patients SGT ne rapportent pas de déficit dans cette sphère (Eddy et al., 2009 ; Lavoie et al., 2007 ; Schuerholz et al., 1996 ; Verte et al., 2005 ; Watkins et al., 2005).

Il en va de même pour la flexibilité cognitive (Bornstein & Yang, 1991 ; Cavanna et al., 2009 ; Channon et al., 2006 ; Eddy et al., 2009 ; Goudriaan et al., 2006 ; Harris et al., 1995 ; Lavoie et al., 2007 ; Randolph et al., 1993 ; Verte et al., 2005).

Toutefois, les données provenant de la recension des écrits scientifiques ne sont pas aussi claires en ce qui concerne l'inhibition et l'impulsivité. L'effet d'interférence du test de *Stroop*, la tâche de *Flanker*, et le test de *Hayling* offrent tous une mesure neuropsychologique des capacités d'inhibition cognitive. Plusieurs études rapportent que les individus atteints de tics sont plus affectés que les participants contrôles par l'effet d'interférence au test de *Stroop*, c'est-à-dire qu'ils ont besoin de plus de temps afin d'accomplir la tâche (Chang et al., 2007 ; Eddy et al., 2012). Des études utilisant d'autres tests, comme ceux mentionnés ci-haut, obtiennent aussi des résultats similaires concernant une possible atteinte des habiletés d'inhibition chez les patients SGT (Channon et al., 2006 ; Channon et al., 2003 ; Crawford et al., 2005). Or, un nombre non-négligeable d'études n'ont pas observé ce déficit (Channon et al., 1992 ; Channon et al., 2003 ; Eddy et al., 2009 ; Goudriaan et al., 2006 ; Lavoie et al., 2007 ; Verte et al., 2005). Plusieurs variables peuvent venir influencer l'hétérogénéité des résultats recensés. Tout d'abord, les troubles concomitants, tels que le TDA/H et le TOC, semblent avoir un impact sur les capacités d'inhibition et sur l'impulsivité. Dans une revue de la recension des écrits, Eddy et al. (2009) suggèrent que la présence de TDA/H entraîne de plus grandes difficultés au niveau de l'inhibition motrice, alors que le TOC aurait un effet similaire au niveau de l'inhibition cognitive. Une autre étude menée par Eddy et al. (2012) a évalué l'effet d'interférence du test de *Stroop* chez des patients SGT ne présentant aucun trouble concomitant. Leurs résultats soutiennent l'hypothèse qu'un déficit d'inhibition cognitive représenterait un symptôme cognitif cardinal du SGT. De plus, des analyses supplémentaires ont permis d'identifier une corrélation négative entre la sévérité des tics et le temps nécessaire afin de terminer le test de *Stroop*. Par ailleurs, les patients de l'étude qui suivaient un traitement pharmacologique avaient de meilleures performances que ceux ne

prenant aucune médication. Ceci soulève une autre variable possiblement confondante, la médication. Tel que présenté dans la section 2.5, plusieurs types de médicaments sont offerts aux patients SGT et chacune d'entre eux peut avoir des effets différents sur les performances cognitives.

Osmon et Smerz (2005) posent une hypothèse intéressante en ce sens où le dysfonctionnement exécutif observé dans le SGT pourrait provenir d'un ralentissement cognitif. Ce dernier pourrait donc se manifester autant sous la forme de troubles d'inhibition cognitive que motrice. Étant donné que certaines structures motrices sont impliquées dans la neurobiologie de l'inhibition, il est possible de penser que les déficits d'inhibition mesurés en neuropsychologie chez les patients SGT pourraient être liés au fonctionnement cortical anormal des aires motrices et prémotrices.

Parallèlement, il est peu fréquent que l'impulsivité soit étudiée directement dans le cadre de la recherche sur le SGT (Wright, Rickards, & Cavanna, 2012). En fait, l'impulsivité est souvent liée au trouble explosif intermittent²¹ et au TDA/H (Frank, Piedad, Rickards, & Cavanna, 2011).

L'impulsivité peut être mesurée à l'aide de sous-échelles de certains tests neuropsychologiques (Webster & Jackson, 1997). Premièrement, dans les tâches de *Go/NoGo*, des temps de réaction plus courts et une augmentation du nombre d'erreurs (i.e., donner une réponse suite au signal *NoGo*) attestent de déficits d'impulsion. Deuxièmement, le nombre d'erreur lors de la condition d'interférence au test de *Stroop* peut aussi être considéré comme une mesure de l'impulsivité. Finalement, le nombre d'erreurs de commission au *Continuous Performance Task* et au *Stop Signal Task* atteste de tendances impulsives. En ce qui a trait aux individus atteints du SGT, les résultats neuropsychologiques sont mitigés en ce qui concerne la présence de troubles d'impulsivité. Originellement, Randolph et al. (1993) avaient comparé 12 paires de jumeaux monozygotes, dont l'un avait des tics légers et l'autre des tics sévères et ont noté que les jumeaux aux tics plus sévères avaient un plus grand nombre d'erreurs de commission au *Continuous Performance Task*. De manière cohérente, Goudriaan et al. (2006)

²¹ Le trouble explosif intermittent est caractérisé par des impulsions agressives hors de proportion survenant en l'absence d'événements les catalysant (Budman, Bruun, Park, Lesser, & Olson, 2000).

rapportent que leur échantillon SGT avait des temps de réaction significativement plus courts que le groupe contrôle au test de *Stroop* ainsi qu'au *Stop Signal Task*, suggérant que leur échantillon de patients SGT présente des performances plus impulsives. Chang et al. (2007) ont obtenu des résultats similaires au test de *Stroop* avec un échantillon d'enfants SGT. Or, d'autres recherches comme celle de Eddy et al. (2012) n'ont pas observé de différence significative entre leur groupe de 40 adultes SGT (sans troubles concomitants) et leur groupe contrôle au niveau du nombre d'erreur dans la condition d'interférence du test de *Stroop*. Channon et al. (2003) obtinrent des résultats similaires au test de *Stroop*, alors que Eddy et al. (2009) rapportent les mêmes conclusions à travers leur recension des écrits.

3.5 Méthodologie utilisée, l'électrophysiologie

3.5.1 Genèse de l'EEG et des potentiels évoqués cognitifs

L'électrophysiologie est l'étude fonctionnelle des phénomènes électriques retrouvés dans le corps, notamment au niveau du système nerveux. L'électroencéphalographie (EEG) est une méthode non-invasive d'enregistrement de l'activité électrique spontanée produite par les neurones du cerveau. Ainsi, l'électroencéphalographe enregistre l'activité électrique des potentiels post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs provenant des cellules pyramidales corticales, qui sont situées de manière perpendiculaire à la surface du crâne et ont des dendrites se prolongeant jusqu'aux couches laminaires superficielles (1, 2 & 3) (Woodman, 2010). Lorsque les cellules déchargent de manière synchrone, les potentiels post-synaptiques s'additionnent temporellement et spatialement au fil des couches corticales ; leurs champs électriques traversent les méninges et le crâne et sont ultimement captés par l'électrode. Les potentiels post-synaptiques excitateurs provoquent des champs électriques négatifs aux dendrites tandis que les potentiels inhibiteurs sont associés à des champs positifs. La différence entre la charge électrique profonde et superficielle crée ainsi un dipôle, qui lorsque orienté de façon radiale à la surface corticale est plus facilement capté par les électrodes qu'un dipôle orienté tangentiellement (Woodman, 2010). La position des cellules pyramidales à travers les gyri et sulci du cerveau a donc un grand impact sur l'activité captée. Au niveau de la genèse de l'EEG, des études effectuées sur des neurones unitaires ont permis d'établir que la plupart des potentiels post-synaptiques mesurés aux cellules pyramidales provenaient

initialement de cellules thalamiques, hippocampiques, corticales et provenant du tronc cérébral (Bucci & Galderisi, 2011).

3.5.2 Méthodologie et techniques de l'EEG et des potentiels évoqués

Le premier manuscrit scientifique rapportant des données électroencéphalographiques chez l'humain fut rédigé par Hans Berger en 1929 (Boutros, 2013). Aujourd'hui, l'appareillage est constitué d'électrodes (en étain ou en argent) montées dans un bonnet de lycra placées selon un système international (10-20), permettant la standardisation de l'emplacement des électrodes sur le scalp (American Electroencephalography Society, 1994). Ainsi, les électrodes frontales, centrales, pariétales, temporales et occipitales se retrouvent respectivement près des régions corticales préfrontales, frontales, pariétales, temporales et occipitales respectivement (American Electroencephalography Society, 1994). Des électrodes placées près des yeux (aux canthus extérieurs et en position supra- et infra-orbitales) permettent d'enregistrer un électrooculogramme mesurant l'activité électrique produite par les muscles oculaires lors des clignements des yeux. L'activité électrique produite par les clignements des yeux est captée par les électrodes cérébrales venant ainsi contaminer l'EEG²². Des procédures de corrections *a posteriori* sont effectuées afin de limiter ce biais. Une électrode sert de référence²³ et une autre de mise à la terre (*ground*). Tous les signaux électriques captés par les électrodes sont mesurés de façon différentielle avec l'électrode de référence (e.g., électrode frontale - électrode de référence). Ainsi, la différence de potentiel est toujours mesurée entre deux électrodes et est exprimée en microvolts (μV). Des signaux électriques provenant de l'environnement peuvent aussi être captés par les électrodes. Ainsi, une procédure de filtrage est appliquée au signal EEG. Des filtres permettent d'éliminer les signaux de trop grandes/basses amplitudes qui ne proviennent pas du cerveau. De plus, une procédure d'amplification, spécifique à la différence entre deux électrodes, permet d'amplifier seulement l'activité d'origine corticale et de réduire au maximum l'activité électrique aléatoire

²² De manière similaire, quelques appareillages enregistrent aussi un électrocardiogramme pour capter l'activité électrique du cœur afin de soustraire son activité qui aurait pu être captée par les électrodes de l'EEG.

²³ Parfois, les électrodes peuvent être référencées à la moyenne du signal produit par l'ensemble des électrodes cérébrales (Luck, 2005).

(Pogarell, 2011). C'est seulement une fois ces étapes accomplies que l'analyse du tracé EEG peut commencer.

Les potentiels évoqués cognitifs (PÉC ou ERP pour *event-related potentials*) sont extraits du tracé EEG continu. Dans ce cas, l'enregistrement électrocortical doit se faire pendant que le participant accomplit une tâche, contrairement aux analyses spectrales (e.g., utilisées pour identifier les foyers épileptiques) qui mesurent l'activité cérébrale au repos (Williamson, Wahlster, Shafi, & Westover, 2014). Dans les tâches de potentiels évoqués, un train de stimuli (visuels, auditifs ou somatosensoriels) est présenté à l'individu pour lesquels il doit habituellement effectuer une réponse. L'activité électroencéphalographique produite à la suite de l'apparition de chacun des stimuli peut être moyennée, résultant ainsi en potentiels évoqués cognitifs. Le moyennage de ce tracé continu permet d'effectuer les analyses sur une fenêtre temporelle plus courte (habituellement 1-2 sec). Généralement, une fenêtre de base (*baseline*), obtenue à l'état de repos quelques millisecondes avant l'apparition de chaque stimulus offre une mesure de référence quant aux différences d'amplitudes observées suite à la perception du stimulus. Les processus cognitifs entrepris pour effectuer la tâche provoquent des déviations du tracé qui sont reproductibles, d'amplitude variable et de polarité positive ou négative. Ces fluctuations de voltage sont nommées composantes, identifiées selon leur polarité (P : positive, N : négative) et leur moment d'apparition (e.g., P200 : déviation positive ayant lieu 200 ms après l'apparition du stimulus) (Luck, 2005). Différentes composantes sont induites à la suite de différentes tâches. Par exemple, la perception sensorielle des stimuli induirait des composantes exogènes précoces (avant 200 ms suite à l'apparition du stimulus) et les processus cognitifs d'analyse induiraient des composantes endogènes tardives (après 200 ms). La signification fonctionnelle des composantes à l'étude dans le présent projet est présentée à la section 3.5.3 du premier chapitre. Ainsi, c'est l'analyse de l'amplitude, de la latence et plus récemment de la topographie de ces composantes qui constitue la méthodologie des potentiels évoqués cognitifs, une mesure indirecte des processus neurocognitifs. Cependant, les composantes électrocorticales semblent individuellement chapeauter plusieurs générateurs cérébraux, nous donnant un aperçu essentiel mais malheureusement restreint des sources cérébrales profondes de la cognition humaine.

En somme, les potentiels évoqués cognitifs sont largement utilisés en psychiatrie afin d'évaluer les capacités cognitives de patients. Cette méthode offre une chronométrie plus précise que plusieurs tests neuropsychologiques et possède donc une excellente résolution temporelle. Sa faible résolution spatiale pourrait être comblée par l'enregistrement conjoint d'IRMf. Cependant cette technique très novatrice qui combine l'IRMf et l'EEG en est à ses débuts et plusieurs obstacles méthodologiques devront être surmontés²⁴ avant son utilisation à grande échelle (Warbrick, Reske, & Shah, 2013).

²⁴ Par exemple, la présentation des stimuli en potentiels évoqués cognitifs est d'une durée de quelques millisecondes, alors qu'en IRMf le signal *Blood-oxygen level dependent* (BOLD) prend entre 5-8sec pour se rétablir.

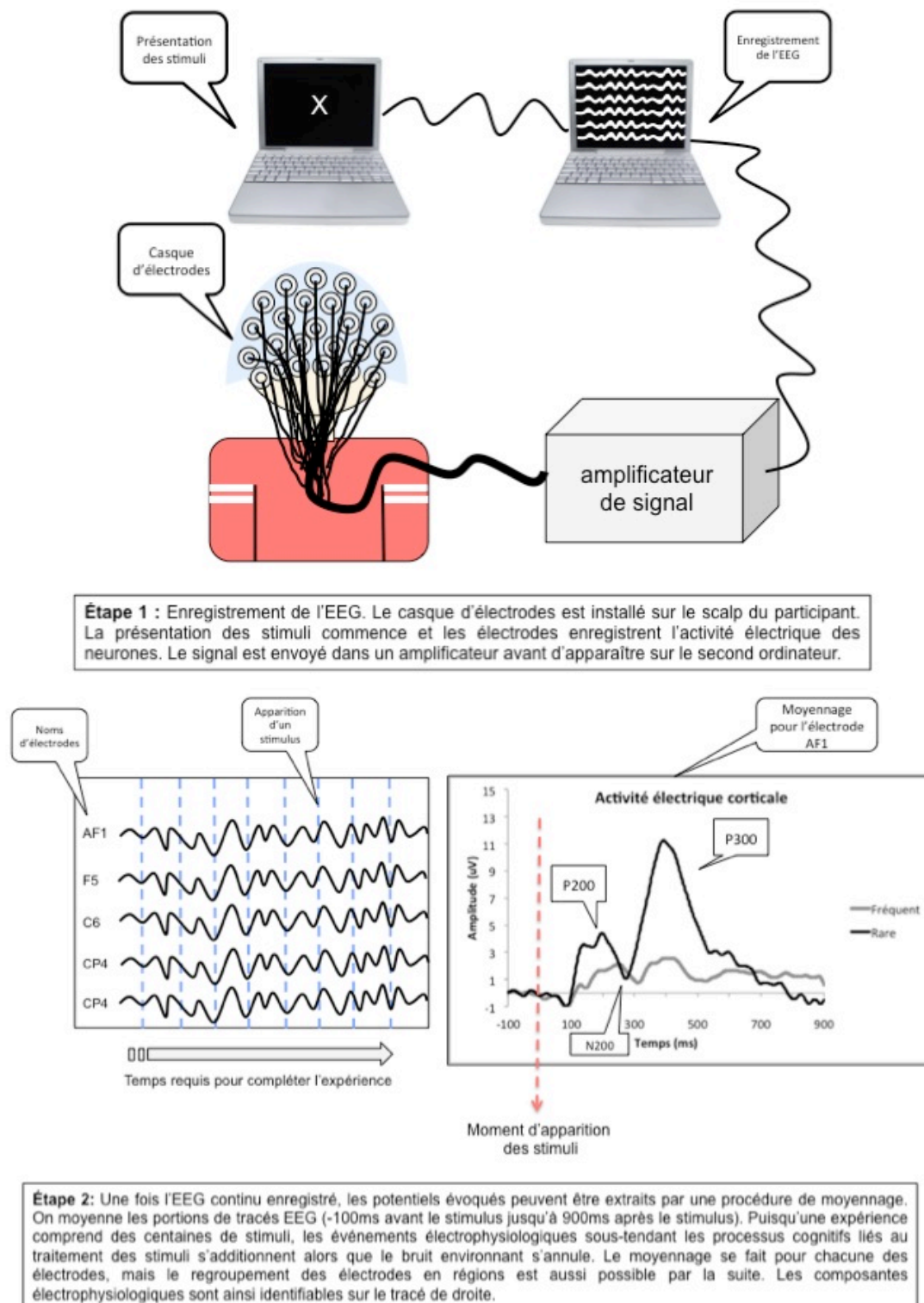


Figure 11. Schéma explicatif de l'enregistrement des potentiels évoqués cognitifs.

3.5.3 Études de potentiels évoqués chez des patients tics

Paradigme à l'étude

Plusieurs types de tâches peuvent être utilisés en potentiels évoqués, mais le paradigme le plus largement utilisé à ce jour est celui du *Oddball*. La tâche *Oddball* classique a pour but de briser l'automatisation d'une réponse, créée par un train de stimuli fréquents, en introduisant des stimuli rares à plus faible probabilité d'apparition qui nécessitent une réponse différente. Ainsi, les stimuli fréquents ont une forte probabilité d'apparition (plus de 50 %) et les stimuli rares ont une faible probabilité d'apparition (moins de 50 %) (Ritter & Vaughan, 1969). Les stimuli fréquents nécessitent une réponse motrice ou cognitive différente de celle des stimuli rares. Par exemple, pour une des tâches utilisées dans la présente étude, un bouton doit être pressé à l'aide de l'index droit lors de l'apparition d'un stimulus fréquent et un autre bouton doit être pressé à l'aide de l'index gauche lorsqu'un stimulus rare apparaît. Cette configuration de stimuli permet de mesurer l'actualisation contextuelle en mémoire de travail. En d'autres termes, le participant doit vérifier l'exactitude de ses représentations mentales à l'apparition de chaque stimulus.

Par ailleurs, le type de réponse demandée, motrice ou non-motrice, permet d'étudier l'impact des circuits moteurs et non-moteurs sur la mémoire de travail (visuelle ou auditive dépendamment des stimuli).

Puisque les stimuli fréquents apparaissent la majorité du temps, ce processus d'actualisation s'automatise et se fait plus rapidement. L'individu prévoit sa prochaine réponse selon un mode anticipé en fonction des stimuli présentés précédemment. Des études en IRMf ont identifié l'activation des régions corticales préfrontales et pariétales lors de l'apparition d'un stimulus rare dans un train de stimuli fréquents (Casey et al., 2001 ; Clark, Fannon, Lai, & Benson, 2001). Ces régions furent donc associées au contrôle du comportement en fonction du contexte (Miller & Cohen, 2001). Lorsqu'un stimulus rare apparaît et qu'une réponse différente/nouvelle doit être exécutée, le cortex préfrontal aurait pour rôle d'inhiber la réponse précédente/anticipée (i.e., celle associée au stimulus fréquent). Le cortex préfrontal ne serait pas sollicité lorsque la même réponse doit être effectuée à répétition, comme lors d'un train de stimuli fréquents (Huettel & McCarthy, 2004).

Afin d'en arriver à cette actualisation contextuelle, plusieurs autres processus perceptifs et cognitifs ont dû avoir lieu préalablement. Premièrement, la perception visuelle, auditive ou somatique de chaque stimulus doit se faire pour qu'un traitement cognitif puisse s'effectuer. Par la suite, l'attention de l'individu doit être portée sur le déroulement de la tâche afin que les processus d'actualisation contextuelle puissent avoir lieu par la suite. Enfin, l'inhibition des réponses automatisées doit se faire correctement afin que l'actualisation soit exacte.

Tel que présenté dans la section 3 précédente, des déficits dans les domaines de l'attention, de la mémoire et de l'inhibition semblent être présents chez les individus atteints de tics. Le paradigme *Oddball* permettra donc de mieux comprendre ces déficits via l'analyse de composantes électrophysiologiques mesurant des processus d'attention, d'inhibition et de mémoire. Par ailleurs, bien que l'hypothèse principale concernant la physiopathologie du SGT concerne un débalancement du fonctionnement des ganglions de la base, des structures sous-corticales, il est important de noter que des effets collatéraux de ce dysfonctionnement sont présents à travers plusieurs régions corticales. Par exemple, une hyperactivation du cortex pariétal et du gyrus frontal médian a été identifiée chez des patients SGT lors d'une tâche de mémoire de travail visuelle (Hershey et al., 2004). Ainsi, les anomalies présentes dans les ganglions de la base se répercutent sur le fonctionnement d'autres régions corticales, donnant potentiellement lieu aux déficits cognitifs observés chez les individus atteints de tics. L'analyse du profil électrophysiologique de patients SGT induit par des tâches *Oddball* a donc le potentiel de détailler la chronométrie et la topographie corticale des déficits préalablement identifiés dans la recension des écrits.

Parallèlement, plusieurs variantes de la tâche *Oddball* classique existent (Luck, 2005). Premièrement, les stimuli peuvent être de nature visuelle, auditive ou somatique. Deuxièmement, les réponses peuvent être motrices (appuyer sur un bouton) ou cognitives (compter le nombre de stimuli). Par ailleurs, la fréquence d'apparition respective des stimuli rares et fréquents a un impact sur l'amplitude des composantes électrophysiologiques induites (voir section plus bas). Par exemple, la composante P300 est induite à son amplitude maximale lorsque la fréquence d'apparition des stimuli rares est au minimum (Key, Dove, & Maguire, 2005).

De plus, quelques auteurs suggèrent que l'addition d'une composante motrice dans les réponses à effectuer pourrait potentiellement influencer l'amplitude de certaines composantes, comme la P300 (Salisbury, Rutherford, Shenton, & McCarley, 2001). Selon eux, des artéfacts moteurs seraient induits dans le tracé électrophysiologique lorsqu'une réponse motrice doit être effectuée suite à la présentation d'un stimulus. Il est clair que des processus cognitifs en lien avec la sélection, la planification et l'exécution du mouvement auront aussi lieu parallèlement à aux processus cognitifs d'attention, d'inhibition et de mémoire requis lors des tâches *Oddball*. La comparaison des profils électrophysiologiques lors d'une tâche nécessitant une réponse motrice (appuyer sur un bouton) et lors d'une autre exigeant une réponse cognitive (compter le nombre de stimuli) aurait pour avantage de contourner ce possible effet moteur. Or, Starr et al. (Starr, Aguinaldo, Roe, & Michalewski, 1997 ; Starr, Sandroni, & Michalewski, 1995) ont effectué cette comparaison et n'ont pas trouvé de différence au niveau de l'amplitude de la P300, alors que (Salisbury et al., 2001) ont observé le contraire.

Composantes à l'étude

Chaque composante électrophysiologique sous-tend plusieurs processus cognitifs. Ainsi, l'amplitude et la latence des composantes pourront être influencées par la modalité des stimuli, la fréquence d'apparition des stimuli, et par le type de réponse à effectuer. Or, bien que chaque composante chapeaute maints processus, ceux-ci peuvent être conceptuellement liés entre eux. Ainsi, pour des fins de simplification, la composante P200 sera associée à des processus attentionnels primaires, la composante N200 à des processus liés à la surveillance de conflits, et la composante P300 à des processus d'actualisation contextuelle en mémoire de travail.

La composante P200 – processus attentionnels primaires

La P200 apparaît suite aux composantes précoces exogènes, nommément la P1 et la N1, qui sont influencées par les caractéristiques physiques (e.g., forme, couleur, taille) du stimulus. La P200 est donc une composante positive endogène, c'est-à-dire qu'elle reflète des processus plus cognitifs que sensoriels, qui apparaît 200 ms après l'apparition d'un stimulus (Luck, 2005). De manière générale, la P200 possède une distribution topographique antérieure (Kim, Kim, Yoon, & Jung, 2008), autrement dit son maximum d'amplitude est observé aux

électrodes fronto-centrales. Dans une revue de la recension des écrits scientifiques, Key et al. (2005) rapportent que la distribution topographique de la P200 reste similaire même lorsque la modalité sensorielle des stimuli est modifiée (e.g., avec des stimuli visuels, auditifs, somatosensoriels). Cette caractéristique représente donc un avantage concernant l'étude de la P200 en contexte psychiatrique, car les attributs attendus de la P200 sont stables et une déviation de ceux-ci est plus facilement observable. Or, certains paramètres de la tâche utilisée (e.g., l'intervalle inter-stimulus et le ratio stimuli rares/fréquents) peuvent avoir une influence sur l'amplitude et la latence enregistrées de la P200. Par exemple, Kim et al. (2008) ont voulu étudier l'impact de la difficulté d'une tâche visuelle *Oddball* sur la P200. Pour ce faire, ils ont utilisé des stimuli facilement discriminables²⁵ dans une condition et difficilement discriminables²⁶ dans l'autre. Ils observèrent une P200 plus ample dans la condition plus difficile. Ces résultats suggèrent que la P200 pourrait refléter l'évaluation des stimuli et être liée à des processus concernant la génération d'une réponse. Les auteurs proposent que ces mécanismes soient sous-tendus par une activité neuronale renforcée dans le but de générer des réponses motrices. Ainsi, la P200 serait associée à la préparation et l'exécution d'une réponse, que celle-ci soit motrice (e.g., appuyer sur un bouton) ou cognitive (e.g., compter le nombre de stimuli).

Par ailleurs, Pereira et al. (2014) ont observé que l'intervalle inter-stimulus avait aussi un effet sur l'amplitude de la P200. Dans une tâche *Oddball* auditive, les auteurs rapportent un élargissement de l'amplitude de la P200 lors de l'augmentation de l'intervalle inter-stimulus (3000 et 6000 ms) et une diminution de celle-ci lors d'intervalles plus courts (600 et 1000 ms). En utilisant des paradigmes *Oddball* auditifs, Novak, Ritter, et Vaughan (1992) ainsi que Garcia-Larrea, Lukaszewicz, et Mauguier (1992) avaient précédemment observé une composante positive autour de 200 ms induite par les stimuli fréquents. Les auteurs ont associé cette positivité à la P200 et ils ont par la suite postulé qu'elle pouvait représenter des processus reliés à la modulation de l'attention et à la classification des stimuli, tels que requis

²⁵ Les stimuli fréquents étaient des cercles de 2,8 cm de diamètre, et les stimuli rares étaient des cercles de 4 cm de diamètre.

²⁶ Les stimuli fréquents étaient des cercles de 3,6 cm de diamètre, et les stimuli rares étaient des cercles de 4 cm de diamètre. La discrimination entre les deux types de stimuli est donc plus difficile que dans la condition précédente.

afin d'accomplir cette tâche de discrimination. À l'aide d'entraînements auditifs et de mesures en magnétoencéphalographie (MEG), Ross et Tremblay (2009) ont démontré que la P200 représentait un marqueur de la plasticité induite par l'expérience, du moins à l'intérieur du cortex auditif. De telles données ne furent pas rapportées dans la recension des écrits pour la modalité visuelle ; mais ceci représente une piste de recherche intéressante pour le futur, notamment au niveau de la thérapie par l'entraînement cognitif dans le contexte psychiatrique.

Dans une revue de la recension des écrits, Naatanen et Picton (1987) suggèrent que la P200 pourrait refléter des mécanismes pré-attentifs d'alerte améliorant la perception. Parallèlement, Ceponiene, Alku, Westerfield, Torki, et Townsend (2005) suggèrent que la P200 auditive soit aussi influencée par des processus d'inhibition modulant le seuil de perception consciente. Cette hypothèse provient des observations que l'amplitude de la P200 est augmentée lorsque des sons sont activement ignorés (Alho, Tottola, Reinikainen, Sams, & Naatanen, 1987 ; Rif, Hari, Hamalainen, & Sams, 1991). De plus, l'augmentation de l'amplitude de la P200 suite à l'entraînement auditif effectué par Atienza, Cantero, et Dominguez-Marin (2002) suggère que cette composante donnerait un indice de la fidélité de la trace mnémonique du stimulus en mémoire à court terme.

Très peu d'études se sont penchées sur l'analyse de la P200 chez des populations présentant des tics. Dans une tâche *Oddball* auditive, Oades, Dittmann-Balcar, Schepker, Eggers, et Zerbin (1996) ont rapporté une P200 antérieure plus large chez les enfants tics, suggérant que ceux-ci présentaient des difficultés au niveau de l'attention soutenue. Par contre, Thibault et al. (2008) observèrent que l'amplitude et la latence de la P200 n'étaient pas affectées chez des adultes SGT dans une tâche similaire mais en modalité visuelle.

Plusieurs variables confondantes pourraient expliquer l'hétérogénéité de ces résultats, par exemple la sévérité ou la complexité des tics, la comorbidité, la médication, la modalité de la tâche et/ou le type de réponse exigée.

La composante N200 – processus liés à la surveillance des conflits

La N200 est aussi une composante endogène, mais elle est caractérisée par une déviation négative apparaissant environ 200 ms après la présentation du stimulus. Contrairement à la P200, la N200 démontre une distribution topographique différente

dépendamment de la modalité dans laquelle la tâche prend part. Son amplitude maximale serait retrouvée dans la région antérieure pour les tâches auditives, et dans la région postérieure pour la modalité visuelle (Warren, Tanaka, & Holroyd, 2011). Cependant, plusieurs auteurs rapportent aussi des amplitudes maximales dans les régions fronto-centrales pour des tâches visuelles (Holroyd, Pakzad-Vaezi, & Krigolson, 2008 ; Nieuwenhuis, Yeung, van den Wildenberg, & Ridderinkhof, 2003). Bocquillon et al. (2014) ont procédé à l'analyse des sources génératrices de la N200 lors d'une tâche *Oddball*. Leurs résultats suggèrent que la N200 visuelle origine du cortex cingulaire antérieur et médian. Ces structures interagissent hautement avec la région corticale préfrontale ainsi qu'avec le précuneus, qui font partie du réseau de l'attention.

Dans une revue de la recension des écrits scientifiques sur la N200, Folstein et Van Petten (2008) suggèrent que cette composante sous-tend des mécanismes neuronaux liés (i) à la détection de la nouveauté ou d'une inadéquation entre le stimulus présenté et attendu, (ii) au contrôle cognitif nécessitant l'inhibition de réponses et la surveillance des conflits, et (iii) à l'attention visuelle. Par ailleurs, les auteurs rapportent que les stimuli rares présentés dans le cadre d'une tâche *Oddball* induisent une N200 de plus grande amplitude que les stimuli fréquents, et ce aux électrodes pariétales, temporales et occipitales (Ritter, Simson, Vaughan, & Macht, 1982). Tout comme pour la P200, les paramètres de la tâche utilisée ont une influence sur les caractéristiques de la composante. Par exemple, dans une tâche *Oddball* où autant de stimuli rares que fréquents étaient présentés, Pfefferbaum, Ford, Weller, & Kopell (1985) ont observé une N200 ayant une amplitude maximale à la ligne médiane frontale. Parallèlement, Bruin et al. (2002) rapportent que l'amplitude de la N200 induite par les stimuli rares diminue lorsque la probabilité d'apparition de ces stimuli est réduite, tandis que le contraire (i.e., augmentation de l'amplitude avec la réduction de la probabilité d'apparition) fut observé pour les stimuli fréquents.

Or, contrairement à la P200, l'amplitude et la latence de la N200 ne semblent pas être influencées par la difficulté de la tâche à accomplir (Demiralp & Ademoglu, 2001). En effet,

dans les conditions facile²⁷ et difficile²⁸ d'une tâche *Oddball*, les auteurs n'ont pas observé de changement pour la N200 frontale initialement identifiée.

De plus, une expérience menée par Suwazono, Machado, & Knight (2000) a démontré que la N200 était complètement éliminée lorsque l'apparition des stimuli rares devenait complètement prévisible. Suite à ces résultats, les auteurs ont conclu que la N200 pouvait refléter le degré d'attention requise pour traiter les stimuli dans le cortex visuel. À ce sujet, Folstein et Van Petten (2008) argumentent qu'une autre interprétation de ces résultats est possible, c'est-à-dire que l'absence de N200 pourrait aussi illustrer des processus d'orientation et de détection/surveillance d'une inadéquation entre le stimulus attendu et celui traité.

De manière intéressante, afin d'étudier le contrôle cognitif, certaines études ont mesuré les potentiels évoqués cognitifs d'individus sains pendant qu'ils réalisaient une tâche de *Flanker*. Par exemple, Bartholow et al. (2005), ont observé l'augmentation de l'amplitude de la N200 fronto-centrale lors des essais de la condition incompatible, comparativement aux essais compatibles. Ces résultats suggèrent donc que la N200 pourrait être induite lorsque l'individu effectue un contrôle afin de repérer la préparation de réponses incorrectes. Similairement, Band, Ridderinkhof, et van der Molen (2003) ont enregistré les potentiels évoqués cognitifs d'individus sains alors qu'ils accomplissaient une tâche du paradigme *Stop Signal*. Les auteurs ont observé que l'amplitude de la N200 s'élargissait pour les stimuli « stop », de manière comparable à ce qui était possible d'observer lors de la tâche *Flanker*. Or, cet élargissement était d'autant plus important lorsque les instructions données aux participants indiquaient de se concentrer sur la vitesse au détriment d'un équilibre vitesse/exactitude.

Pour les patients tics, encore moins d'études ont analysé la composante N200 en potentiels évoqués cognitifs. Malgré tout, lors de tâches *Oddball* auditive et visuelle, une N200 plus ample semble être observée chez les adultes atteints de tics (Johannes et al., 1997 ; van Woerkom et al., 1994).

²⁷ Les stimuli rares et fréquents étaient représentés par les lettres « A » et « B ».

²⁸ Les stimuli rares et fréquents étaient représentés par deux cercles ayant des diamètres légèrement différents.

La composante P300 – processus d’actualisation contextuelle en mémoire de travail

La P300 est une composante électrophysiologique endogène qui apparaît environ 300 ms après l’apparition d’un stimulus. Dans un paradigme *Oddball*, la P300 est habituellement plus ample pour les stimuli rares et possède une distribution temporo-pariétale (Polich, 2012). Tout comme la P200 et la N200, certains attributs de la tâche à accomplir influence l’amplitude et la latence de la P3. Par exemple, lorsque une grande quantité de ressources attentionnelles sont allouées à la tâche²⁹, l’amplitude de la P300 augmente (Isreal, Chesney, Wickens, & Donchin, 1980). L’amplitude de la P300 est aussi augmentée lorsque la tâche est plus difficile (i.e., les différences entre les stimuli rares et fréquents sont moins facilement identifiables) (Katayama & Polich, 1998). Dans une étude combinant l’IRMf et l’EEG et utilisant une tâche *Oddball* visuelle, Li, Wang, et Hu (2009) ont identifié les régions suivantes comme sources génératrices de la P300 : les lobules pariétales bilatéraux, les gyri frontaux inférieurs et médian, les gyri précentral et postcentral, ainsi que le cortex cingulaire antérieur.

Afin de comprendre la signification fonctionnelle de la P300, Donchin et Coles (1988) ont procédé à une série d’expériences. Premièrement, la réduction de la probabilité d’apparition des stimuli rares entraîne une diminution de l’amplitude de la composante. Deuxièmement, la P300 semble apparaître dans le temps après l’exécution d’une réponse motrice émise par le participant. Les corrélations entre les temps de réaction et la latence de la P300 ne sont pas significatives, suggérant donc que les processus cognitifs sous-tendus par la composante n’influencent pas la planification et l’exécution motrice. Troisièmement, l’amplitude de la P300 semble représenter l’activité d’un système limité en ressources. Cette observation provient de mesures comparant l’amplitude de la P300 lors de l’accomplissement d’une seule tâche versus son amplitude lorsque deux tâches doivent être accomplies simultanément. Ces mesures suggèrent que l’amplitude totale de la composante demeure constante, qu’une ou deux tâches soient accomplies par le participant. Ainsi, les ressources cognitives semblent être divisées en fonction des demandes de la (des) tâche(s). Finalement,

²⁹ Les auteurs ont pu étudier ce phénomène en demandant aux participant d’accomplir deux tâches simultanément, par exemple lire un texte et compter mentalement le nombre de stimuli auditifs entendus.

l'amplitude de la P300 est modulée en fonction de l'intervalle inter-stimulus en ce sens où celle-ci est à son maximum lorsque la trace mnémonique du stimulus est la plus forte.

Puisque la P300 apparaît suite à la réponse motrice, les auteurs ont émis l'hypothèse que celle-ci soit impliquée dans des processus liés à la planification et au contrôle des comportements ; par exemple, l'établissement de priorités ou le suivi des probabilités de l'occurrence des différents événements de l'environnement. Par ailleurs, l'apparition de la P300, qui est subséquente à la réponse motrice, suggère que les processus sous-tendus par cette dernière ne soient pas des conditions nécessaires à l'exécution/production d'une réponse. Les auteurs ont conclu que la P300 serait associée à des processus qui concernent l'évaluation des stimuli. Ainsi, la P300 ne représenterait pas des processus influençant ou modulant les réponses motrices, mais représenterait des processus eux-mêmes influencés par la préparation d'une réponse motrice ou cognitive.

Concernant l'amplitude de la composante, Kramer, Wickens, et Donchin (1983) ont demandé à des individus sains d'accomplir deux tâches simultanément. Les auteurs rapportent que l'amplitude de la P300 fut diminuée seulement lorsque la demande perceptuelle de la tâche primaire était augmentée ; contrairement à l'augmentation de la demande motrice qui n'influait pas l'amplitude. Suite à ces résultats, Donchin et Coles (1988) ont suggéré que l'évaluation des stimuli se faisait au niveau perceptuel. De plus, puisque l'amplitude de la P300 semble être directement proportionnelle à la diminution de la probabilité d'apparition des stimuli rares, les auteurs ont proposé que des processus concernant le maintien de l'exactitude de la représentation de l'environnement pourraient être sous-tendus. Par le fait même, la nouveauté, la surprise et l'apparition d'événements improbables auront donc un grand effet sur les processus d'actualisation de la représentation. Une nuance intéressante à cette hypothèse fut ajoutée grâce à une étude de Johnson et Donchin (1978), dans laquelle les participants devaient appuyer sur un bouton le plus précisément possible, au meilleur de leurs capacités, précisément une seconde après un stimulus visuel. Les participants étaient informés de l'exactitude de leur estimation par une émission sonore. Plus l'écart entre le stimulus lumineux et la réponse du participant était grand (i.e., plus l'estimation était erronée), plus l'amplitude de la P300 augmentait. Ces données renforcent donc l'hypothèse selon laquelle les processus sous-tendus par la P300 mettent à jour l'exactitude des représentations mentales en

mémoire de travail. D'autres données venant appuyer cette hypothèse proviennent d'une étude par Johnson et Donchin (1978) dans laquelle des individus sains étaient préalablement informés qu'un changement aurait lieu dans la probabilité d'apparition des stimuli rares. Leur tâche était de déterminer le moment où la probabilité d'apparition avait changé. Les auteurs ont observé que l'amplitude de la P300 augmentait graduellement d'essai en essai, jusqu'à atteindre un maximum juste avant le moment où le participant signifiait que la probabilité avait changé. De plus, immédiatement après la réponse du participant, l'amplitude de la P300 diminuait drastiquement et redevenait modulée en fonction de la probabilité d'apparition des stimuli en cours. Donchin et Coles ont clairement formulé la signification de ces observations :

« L'[amplitude] de la P300 augmente en fonction de la capacité du stimulus à livrer de l'information utilisable par l'individu en ce qui concerne la structure de son environnement qui est pertinent à la tâche à accomplir. [...] Lorsque les preuves s'accumulent, et que la pression émise pour accepter les changements perçus dans l'environnement augmente, l'amplitude de la P300 augmente elle aussi jusqu'à atteindre son apogée ayant lieu tout juste avant le moment auquel le changement est accepté et auquel l'individu est suffisamment conscient de ce changement pour le rapporter. » (Traduction libre de Donchin et Coles 1988, p. 370).

En conclusion, l'amplitude de la P300 serait ainsi un indice des processus d'actualisation du contexte effectués en mémoire de travail. Sa latence, étudiée beaucoup moins en détail, reflèterait quant à elle, la vitesse de classification des stimuli et l'allocation des ressources attentionnelles.

Bien que plus étudiée que la P200 et la N200 chez les patients tics, la P300 récolte des résultats mitigés dans le paradigme *Oddball*. Plus récemment, Thibault et al. (2008) rapporté une amplitude augmentée chez les patients atteints de tics comparativement à des participants contrôles lors d'une tâche *Oddball* visuelle. Johannes et al. (1997) ont observé un phénomène contraire dans une tâche *Oddball* visuelle similaire, c'est-à-dire que l'amplitude de la P300 était diminuée chez les patients tics, comparativement à un groupe contrôle. Finalement, quelques auteurs (Johannes et al., 2001 ; Johannes et al., 2002 ; Oades et al., 1996) n'ont rapporté aucune différence au niveau de l'amplitude de la P300 entre les patients atteints de tics et le groupe contrôle lors de tâches *Oddball* visuelle et auditive respectivement. La

présence de comorbidité, la prise de médication, la sévérité et même la complexité des tics pourraient, en bonne partie, expliquer ces divergences. Par contre, la latence de la P300 ne semble pas être affectée chez les patients tics, ce qui suggère une absence d'atteinte au niveau de la vitesse de classification des stimuli (Johannes et al., 2001 ; Johannes et al., 2002 ; Oades et al., 1996 ; Thibault et al., 2008 ; van Woerkom et al., 1994).

4. Objectifs de l'étude

Tel que soulevé dans l'introduction du présent manuscrit, la recherche auprès des patients atteints de tics s'intensifie depuis plusieurs années. Bien qu'encore jeune, la recension scientifique a proposé d'intéressantes hypothèses neuroétiologiques concernant une affection d'origine sous-corticale (au niveau des ganglions de la base) ayant de grandes influences sur le fonctionnement de certaines régions corticales motrices (e.g., l'aire supplémentaire motrice) et non-motrice (e.g., le cortex frontal). De fait, ces anomalies cérébrales, mesurées à l'aide de tests neuropsychologiques, ont été associées à des difficultés attentionnelles, exécutives, et en mémoire. Cette méthodologie rapporte des résultats inconsistants et ne nous informe malheureusement pas entièrement sur la chronométrie des processus cognitifs en place. Ainsi, le présent projet a pour objectif général d'investiguer le déroulement temporel du traitement cognitif de patients présentant des tics chroniques et ce, à l'aide des potentiels évoqués cognitifs.

Parallèlement, la classification des symptômes présents chez les patients ayant des tics démontre une grande hétérogénéité phénoménologique. Parmi ces classes, on retrouve notamment 4 sous-types de manière récurrente à travers les études de composantes principales : (i) tics avec prédominance de TDA/H (et comportements d'agression, d'impulsivité), (ii) tics avec prédominance de TOC (et symptômes d'anxiété, de dépression), (iii) prédominance de tics simples et (iv) prédominance de tics complexes (voir (Grados & Mathews, 2009) pour une revue). À cet effet, les études en neuroimagerie et en électrophysiologie suggèrent que les phénotypes de patients tics à prédominance TDA/H (Plessen, Royal, & Peterson, 2007) ou TOC (Thibault et al., 2008) présenteraient des profils cérébraux distincts de ceux ne présentant que des tics, mais que certains recouvrements seraient observables. Plus précisément, les patients présentant conjointement des tics et un TDA/H

auraient des volumes ventriculaires réduits (Peterson et al., 2001) et des lobes frontaux plus petits (Baumgardner et al., 1996 ; Fredericksen et al., 2002) que les patients présentant seulement un TDA/H. Du côté des patients présentant des tics et un TOC, la présence de symptômes obsessifs-compulsifs serait associée à une réduction de l'amplitude de la P300, suggérant des processus d'actualisation contextuelle en mémoire de travail distincts de ceux des patients SGT (Thibault et al., 2008).

Suite à ces observations, on peut s'attendre à ce qu'il y ait aussi des différences cérébrales entre les deux autres classes phénoménologiques identifiées par les analyses factorielles, les tics simples et complexes. Effectivement, Worbe, Gerardin, et al. (2010) ont rapporté des différences au niveau de l'épaisseur corticale entre les individus présentant des tics simples comparativement à ceux présentant une prédominance de tics complexes. Plus précisément, les tics simples furent associés avec un amincissement cortical circonscrit aux régions motrices primaires (i.e., gyrus frontal-médian gauche et cortex moteur gauche) alors que les tics complexes présentaient des surfaces d'amincissement plus étendues allant jusqu'aux régions frontales, pariétales et sensorielles (i.e., gyrus frontal-médian et – inférieur ; cortex sensoriel primaire, cortex pariétal antérieur et inférieur gauche, gyrus frontal inférieur droit, gyrus orbitofrontal latéral droit). À la lumière de ces données, il est possible de penser que cet amincissement cortical puisse avoir des répercussions sur la chronométrie des mécanismes cognitifs comme l'attention, l'inhibition et la mémoire.

À ce sujet, O'Connor, Lavoie, et Robert (2001) ont observé, à l'aide de potentiels évoqués, que la modulation motrice chez les patients avec une prédominance de tics simples s'adaptait moins bien aux demandes d'une tâche complexe. Ils expliquent ce résultat par l'aspect plus automatique et involontaire des tics simples comparativement aux tics complexes. Cependant, aucune différence dans les niveaux d'activation motrice ne fut rapportée entre les patients atteints tics simples versus complexes. Ces résultats nous ont donc amenés à vouloir investiguer l'impact du type de réponse (motrice ou non-motrice) dans une tâche visuelle de type *Oddball* sur les profils électrophysiologiques de nos patients présentant une prédominance de tics moteurs simples versus complexes.

Puisque des différences au niveau de l'activation des régions motrices primaires furent identifiées entre des patients avec des tics simples versus des tics complexes, il est possible de

penser que des différences existent aussi dans d'autres régions corticales. Une meilleure compréhension de ces différences pourra potentiellement mettre en lumière une explication possible de la grande hétérogénéité des études mesurant l'attention, l'inhibition et la mémoire de travail.

Nous avons choisi d'utiliser des stimuli visuels, puisque la plupart des recherches précédentes, en potentiels évoqués cognitifs, ont été observées surtout dans la modalité visuelle. Par ailleurs, la comparaison d'une tâche exigeant une réponse motrice versus une réponse non-motrice nous permettra d'évaluer l'influence des anomalies détectées dans les régions corticales motrices sur des composantes électrophysiologiques mesurant l'attention, l'inhibition et la mémoire. D'autant plus que ces trois domaines cognitifs sont grandement influencés par les processus de préparation motrice (qui sont très probablement atteints chez les patients tics).

Une étude récente en IRMf a confirmé que des régions distinctes étaient activées lors de la comparaison de deux tâches *Oddball* visuelles, dont l'une exigeait une réponse motrice et l'autre une réponse non-motrice (Warbrick et al., 2013). Plus précisément, les régions du cervelet, du thalamus et des cortex frontal et pariétal furent activées similairement dans les deux tâches. Cependant, la tâche motrice a également recruté les régions de l'operculum pariétal, du lobule inférieur pariétal, de l'insula et des régions corticales cingulaires antérieure et postérieure. De surcroît, des études similaires à l'aide de potentiels évoqués intracrâniens ont confirmé que la différence principale entre les deux tâches reposait dans l'activation de la région motrice du cortex cingulaire (Rektor, Brazdil, Nestrasil, Bares, & Daniel, 2007). Ces données suggèrent donc que les aires motrices sont complémentaires recrutées lors d'une tâche *Oddball* exigeant une réponse motrice. Il sera donc intéressant d'investiguer l'apport des régions motrices dans l'accomplissement des tâches *Oddball* motrices et non-motrices chez des patients SGT.

Les tics plus simples pourraient être expliqués par des atteintes corticales moins étendues que les tics complexes et donc mener à des déficits cognitifs et moteurs plus légers. L'hétérogénéité des résultats dans ces domaines pourrait donc être expliquée par ces facteurs. Au meilleur de nos connaissances, aucune étude à ce jour n'a tenté d'investiguer les corrélats électrophysiologiques de ces interrogations en isolant la complexité des tics et le type de

réponse. La présente étude apportera donc des précisions quant à l'impact de la complexité des tics et de la demande motrice des tâches sur certaines capacités cognitives.

Une autre observation incontournable provenant de la recension des écrits est la grande prépondérance de troubles comorbides chez les patients présentant des tics ; parmi ceux-ci le TDA/H et le TOC sont les plus prévalents. Dans les études psychophysiologiques existantes, l'inclusion de patients tics présentant des comorbidités pourrait biaiser l'interprétation des résultats. De plus, étant donné la potentielle modulation des composantes électrocorticales par certains neurotransmetteurs (e.g., dopamine, norépinéphrine), il est raisonnable de croire que la médication pourrait aussi avoir un impact sur les mesures obtenues en potentiels évoqués. C'est pourquoi nous avons décidé de sélectionner nos participants de manière stricte afin d'inclure seulement ceux ne présentant pas de troubles psychiatriques comorbides et n'ayant jamais reçu de thérapie pharmacologique pour traiter les tics. Nous espérons ainsi détailler les caractéristiques électrocorticales directement liées à la présence des tics.

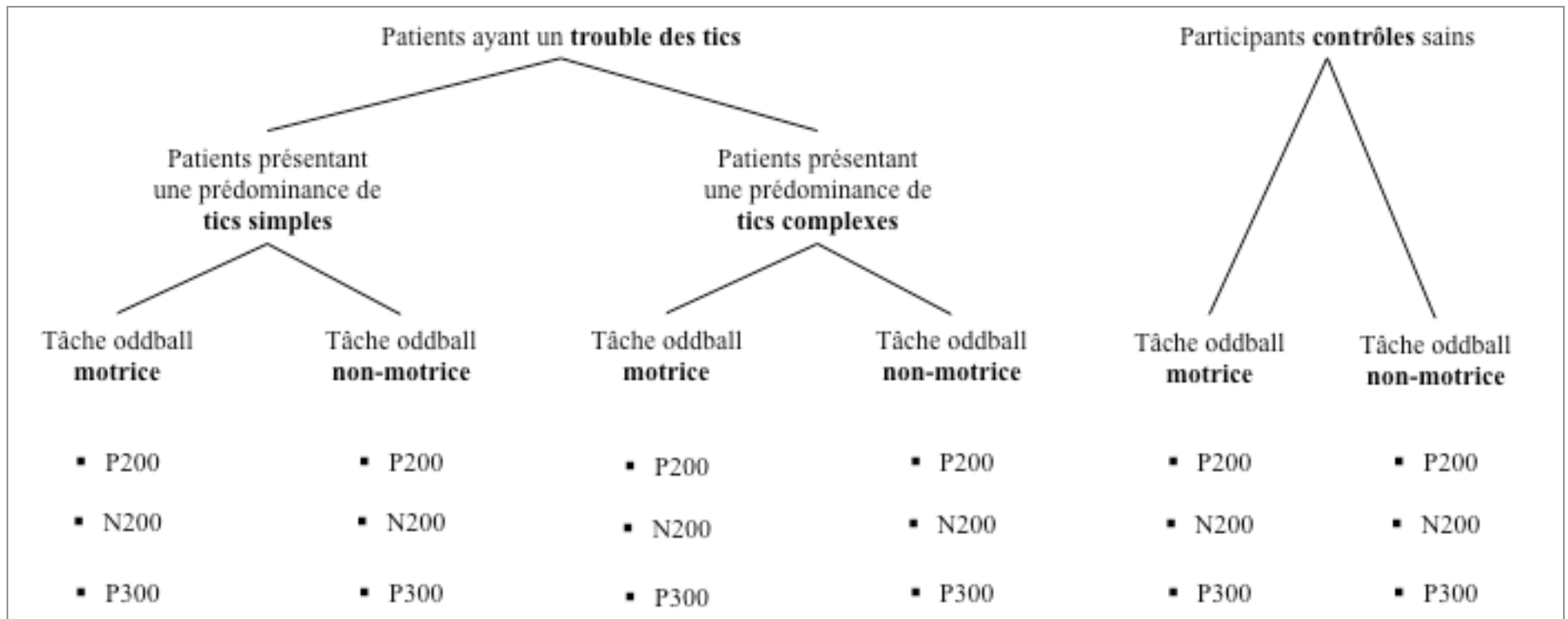


Figure 12. Schéma explicatif du *design* expérimental.

5. Hypothèses de l'étude

5.1 Données comportementales

Ainsi, puisque la discrimination entre les stimuli utilisés est relativement aisée (Katayama & Polich, 1998), nous prévoyons que la présence de tics, simples ou complexes, ne réduira pas la performance (temps de réaction et nombre de bonnes réponses) quant à la classification des stimuli.

5.2 La composante P200

Par la suite, nous postulons obtenir des résultats comparables à une étude électrophysiologique utilisant une tâche non-motrice similaire ayant révélé que la présence de tics n'avait pas d'influence sur l'amplitude et la latence de la P200 (Thibault et al., 2008). De plus, une étude de Johannes et al. (1997) a aussi rapporté une P200 intacte chez des patients tics dans une tâche *Oddball* exigeant une réponse motrice, ce qui nous amène à postuler que nos participants ne présenteront pas d'anomalie au niveau de la P200 dans chacune de nos tâches.

5.3 La composante N200

Les données provenant d'une tâche *Oddball* motrice similaire à la nôtre rapportent une augmentation de la N200 suggérant que les patients tics doivent fournir un effort attentionnel additionnel dans le domaine moteur (Johannes et al., 1997). Malheureusement, aucune donnée n'est disponible en électrophysiologie pour des tâches *Oddball* non-motrice. Toutefois, selon les résultats de Worbe, Gerardin, et al. (2010), puisque les patients présentant une prédominance de tics complexes ont des atteintes corticales s'étendant au-delà des régions motrices (jusqu'aux régions préfrontales et pariétales), nous postulons que : i) pour la tâche motrice, les participants avec des tics simples et complexes montreront une N200 augmentée (effort attentionnel plus important), et ii) pour la tâche non-motrice, les patients avec des tics simples montreront une N200 intacte tandis que les patients avec des tics complexes montreront encore une N200 augmentée.

5.4 La composante P300

Tel qu'énoncé précédemment, la P300 est la composante électrophysiologique la plus étudiée et ce phénomène se répercute dans la littérature portant sur les individus atteints de tics. Au niveau de la tâche non-motrice, Thibault et al. (2008) ont rapporté une P300 augmentée positivement corrélée avec les symptômes tics. Dans cette étude, seuls des participants tics sans comorbidité furent inclus afin d'étudier l'influence des symptômes obsessionnels-compulsifs sur les profils électrocorticaux. Cependant, les résultats sont moins clairs au niveau moteur, avec trois études rapportant une P300 intacte et une seule démontrant une réduction de l'amplitude de celle-ci. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que des potentiels évoqués reliés aux mouvements moteurs chevaucheraient la P300 masquant ainsi les effets topographiques, d'amplitude et de latence (Kok, 1988 ; Salisbury, Rutherford, Shenton, & McCarley, 2001). Bien que d'autres auteurs ne rapportent pas un tel chevauchement (Starr, Aguinaldo, Roe, & Michalewski, 1997 ; Starr, Sandroni, & Michalewski, 1995), la présente comparaison d'une tâche motrice et non-motrice nous permettra de mettre en lumière l'influence que ces potentiels évoqués moteurs auraient pu avoir dans les études antérieures concernant la P300 des patients tics. D'un autre côté, la sévérité des symptômes tics n'est pas rapportée pour les études en potentiels évoqués cognitifs chez des patients tics présentées à la section 3.3.3 (Johannes et al., 1997 ; Johannes et al., 2001 ; Johannes et al., 2002 ; Oades et al., 1996). De plus, bien que l'étude de Thibault et al. (2008) nous informe de la sévérité des tics, la complexité de ceux-ci n'est pas rapportée. Ceci nous limite donc dans nos postulats concernant l'influence de la complexité des tics sur les phénomènes électrocorticaux. Toutefois, puisque la théorie dominante de la P300 suggère qu'elle soit liée à la mémoire de travail, nous pouvons penser que la complexité motrice des tics aura peu d'influence sur les processus sous-tendus par celle-ci. Par conséquent, étant donné la similarité entre notre échantillon et celui de Thibault et al. (2008) au niveau de l'absence de comorbidités, nous posons l'hypothèse selon laquelle une P300 augmentée sera obtenue.

Chapitre 2 – Article : Event-related potentials of persistent chronic tic patients exhibiting simple or complex motor symptoms

Abstract

Authors : Geneviève Sauvé, Kieron P. O'Connor, Simon Morand-Beaulieu, Pierre J. Blanchet & Marc E. Lavoie.

Knowledge about the core neural mechanisms underlying tic disorders is still limited despite notable progress accomplished through the last decade. Since the 19th century, we know that tics are categorized not only on their phonic and motor dimensions, but also on the basis of their simple or complex expressions. For instance, simple tics are usually short in duration and engage few muscles, while complex tics are often part of multifaceted sequences. Currently, little is known about the functional brain differences between these two profiles of tic disorders. We propose that tic complexity might account for a significant portion of the variance in brain activity related to motor processing. Furthermore, earlier investigations showed that tics are often modulated by several external factors such as the motor task demand that could trigger distinct cortical patterns, in turn partially explaining the high diversity of results obtained in brain imaging and neurophysiological literature. We aimed to characterize neurocognitive profiles of patients with a predominance of complex or simple tic disorders, by recording electrocortical potentials chronometry during motor and non-motor tasks. To this end, we compared three groups of participants matched on age, gender, intelligence and education. The first group comprised 12 patients primarily exhibiting simple tics (19-47 years old, 5 females), while the second group was constituted of 12 patients predominantly showing complex tics (19-47 years old, 11 females). The third group was composed of 15 healthy control participants (21-49 years old, 10 females). Electroencephalogram signals were averaged in components related to attention (P200), inhibition (N200) and working memory (P300) during two oddball tasks (motor and non-motor responses). The motor task required a button press to rare and frequent stimuli ; the non-motor task required to mentally counting the rare stimuli. The simple tics group showed

enhanced N200 ($F(2,36) = 5.7, p < .01$) and reduced P300 amplitudes in the non-motor task ($F(2,36) = 3.9, p < .05$) and reduced P300 amplitude in the motor task ($F(2,36) = 3.4, p < .05$). The complex tics group showed a reduced and delayed P300 in the motor task only ($F(2,36) = 7.01, p < .005$). These findings suggest that both tic complexity and motor demand can modulate neural mechanisms at different levels in the processing stream. Our correlation analyses also showed that tic severity and impulsivity play an important moderating role on electrocortical components. Our results suggest that earlier discrepancies in previous studies could have been confounded by tic complexity and/or task demand.

1. Introduction

Tic disorders constitute a cluster of symptoms classified within neurodevelopmental and motor disorders such as Tourette's disorder, persistent motor or vocal tic disorders and provisional tic disorders (American Psychiatric Association, 2013). Tics refer to rapid, recurrent and non-rhythmic motor movements or vocalizations with a sudden onset. In a sample of 652 adults with tic disorders, 60 % of them reported that at least one tic had caused physical damage or pain to self and 12 % reported that tics prevented them from pursuing job promotion. In brief, increasing tic severity was generally associated with greater disability and lower quality of life (Conelea et al., 2013).

Since their behavioural manifestations are limitless, tics may be classified as simple or complex. Simple tics are usually short in duration and engage few muscles (e.g. eye blinking, throat clearing). Conversely, complex tics can appear purposeful and are often part of multifaceted sequences (e.g. face torsion or palilalia) (American Psychiatric Association, 2013). Thus, several authors have undertaken the task of defining the phenomenological subtypes as well as their underlying neuroanatomical differences. To that extent, methods of cluster, principal components factor and latent class analyses have identified similar phenotypes, such as simple tics, complex tics, tics and obsessive-compulsive-related symptoms (OCD), and finally tics and Attention Deficit Hyperactivity Disorder-related symptoms (ADHD) (Grados & Mathews, 2009). However, very few studies have investigated the neuropsychological and neuroanatomical differences between patients exhibiting a predominance of simple versus complex tics. Notably, Worbe, Gerardin, et al. (2010)

identified distinct cerebral structural changes for simple and complex tics. Patients predominantly exhibiting simple tics showed cortical thinning in primary motor regions. As for those with complex tics, this anomaly was more extended to premotor, prefrontal and parietal regions. Those findings suggest that phenotypic heterogeneity found in tic disorders might be accounted for by different cortical patterns, and may underlie dysfunction in distinct cortico-basal ganglia circuits. While there seems to be a certain consensus across investigators that tic disorders are defined by multiple phenotypes, a gap currently exists regarding the potentially distinct underlying neural patterns.

To follow rapid cognitive processes, we propose the use of event-related brain potentials (ERP) techniques with cognitive tasks that offer the possibility to discriminate subgroups of tic disorders. The earliest ERP studies of patients with tics showed decreased amplitude of the auditory N100 component in patients, compared to healthy controls, reflecting a possible deficit of attention orientation (van de Wetering, Martens, Fortgens, Slaets, & van Woerkom, 1985), levels of distractibility (van Woerkom, Fortgens, van de Wetering, & Martens, 1988) as well as arousal (Weate, Newell, Bogner, Andrews, & Drake, 1993). Later latency ERP components, between 200 and 300 ms, in response to auditory oddball tasks are also affected in Tourette patients (van Woerkom et al., 1994). These results were mainly interpreted as increased distractibility for young Tourette patients, which persisted into adulthood. Other investigators found that Tourette patients showed increased N200 amplitude to rare stimuli in a simple oddball task, while in a more complex figure conjunction task, they responded less accurately and had increased P300 latencies (Johannes et al., 1997). From these, a potential deficit of selective attention in Tourette's disorder was suggested. This study showed that in easy attention tasks, Tourette patients dedicate more attention resources (N200) to obtain comparable performances to control participants. At the same time, Tourette patients showed reduced performances and delayed P300 peaks in more demanding complex attention tasks (Johannes et al., 1997). These results suggest that the task's nature and cognitive demand could importantly modulate specific ERP components. Accordingly, reduced and enhanced P300 amplitudes were both alternatively observed in investigations using different types of tasks (Johannes et al., 1997 ; Thibault et al., 2008). This

could reflect not only the essential inherent traits of the patient, but also the type of cognitive load during ERP recordings.

Very few studies compared the neural mechanisms of groups based on their tic complexity predominance. As previously mentioned, distinct cortical thinning patterns found in patients, predominantly exhibiting simple and complex motor tics, suggests that different neuronal structures are involved in the tic profile. In addition, an ERP study demonstrated that motor preparation was altered in patients with simple tics, but not in those with complex ones (O'Connor, Lavoie, et al., 2001). This result could be explained by a dysfunction in motor excitation/inhibition circuits, which is worsened in simple tic groups who usually show movements that are more automatic and non-voluntary (O'Connor, Lavoie, et al., 2001). Hence, these indices suggest that distinct structural and functional profiles characterize patients with simple or complex tics. These results confound interpretation in neuropsychology and cognitive studies and hinder the development of new and more efficient treatment strategies. Thus, we specifically aimed to compare electrophysiological and behavioural performances of non-comorbid and non-medicated patients predominantly exhibiting simple or complex motor tics. Several studies involving Tourette patients found motor-related dysfunction suggesting that they could be disadvantaged not because of their attention deficit, but rather because of the motor response requirements of a specific task (e.g. Eddy et al., 2009 ; Neuner et al., 2012). To address that problem, we chose to compare our groups during two similar visual oddball tasks, in which one required a motor response and the other required counting the rare stimuli (no motor response involved). A recent functional MRI (fMRI) study comparing motor and counting oddball tasks have confirmed that different regions were activated. More precisely, the cerebellum, thalamus, frontal and parietal regions were activated in both tasks, while the motor task additionally engaged parietal operculum, inferior parietal lobule, insula, and anterior and posterior cingulate cortices (Warbrick et al., 2013). Similar intracranial-evoked potentials studies also revealed that the main difference between the counting and the motor task was found in the cingulate motor area (Rektor et al., 2007). Those results, thus, suggest that motor regions are additionally recruited when the oddball task requires a motor response. Hence, we hypothesized that patients with simple tics will show deficits in motor circuits and thus will fail to recruit motor regions to the same

extent as patients with complex tics in the motor task, but will show similar activations in the non-motor task. Accordingly, based on the ERP studies cited earlier of Tourette patients using a similar task, we hypothesize that patients with tics will show no difference from the control group on the P200 component (Thibault et al., 2008), an increased N200 (Johannes et al., 1997), and an enhanced P300 (Thibault et al., 2008).

2. Materials and methods

2.1 Participants

The group of patients primarily exhibiting simple tics comprised individuals with Tourette Syndrome or Persistent Chronic Tic diagnoses ($n = 12$). Patients with a diagnosis of Body-Focused Repetitive Behaviors Disorder (BFRD) were included in the complex tics group ($n = 12$). BFRD encompass hair-pulling (trichotillomania), skin-picking (excoriation), nail-biting (onychophagia) and other complex repetitive behaviors directed to self. Despite their recent inclusion in the obsessive-compulsive spectrum found in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013), several authors underline the lack of consensus regarding their conceptualization (e.g. Bate, Malouff, Thorsteinsson, & Bhullar, 2011 ; McGuire et al., 2012 ; O'Connor, St-Pierre-Delorme, Leclerc, Lavoie, & Blais, in press ; Snorrason, Belleau, & Woods, 2012). Evidence in neuropsychology, neurobiology and psychology suggest that a subpopulation of individuals exhibiting BFRD show behaviors that could be better conceptualized as complex tics. In the current study, we argue that our sample of BFRD patients exhibit behaviors that are, in fact, complex motor tics, as assessed by the tic scales (see below).

Two groups of tic patients (simple and complex tics) were matched to 15 healthy control participants on age (range = 19 – 49 years old), gender, non-verbal intelligence (percentiles of Raven Matrices) and education level. Non-verbal intelligence was used as an estimate of global intellectual capacities principally because the oddball task under study does not include a verbal component. Thus, we decided to use the Raven Matrices because of the easiness of their administration and because a full-IQ evaluation might have been time consuming especially since EEG is already a long process for participants. All participants

were right-handed (Edinburgh Handedness Inventory score) (Oldfield, 1971), and had normal (or corrected to normal) visual acuity (Snellen notation system). This study was approved by the local ethics committee and all participants gave their written informed consent. Healthy controls, recruited from IUSMM employees or via local newspapers, were screened for psychiatric or neurological diseases and were not taking psychoactive medication.

Both clinical groups were initially recruited to take part in a wider program investigating the efficacy of a novel cognitive-behavioural therapy adapted for tics and habits (O'Connor, 2005 ; O'Connor, Brault, et al., 2001). Participants fitting the inclusion and exclusion criteria met with a clinical evaluator for (i) standard assessment of tic disorders according to DSM-IV-TR criteria, (ii) the rating of their tic symptoms, using the Tourette Syndrome Global Scale (TSGS) (Harcherik et al., 1984) and the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) (Leckman et al., 1989). After the psychiatric appointment, participants received a psychological assessment (supervised by K.P.O.). They also met with a neurologist (P.J.B.) to assess the presence of neurological disorders.

Exclusion criteria were (i) the presence of any treatment for tics, (ii) any history of DSM-IV-TR Axis I disorder, other than Tourette's Disorder, Persistent Chronic Tic Disorder or BFRD, (iii) presence of personality disorders (assessed by PDQ-4 + scale) (Hyler, 1994), and (iv) alcohol or drug consumption issues. Control participants were compensated with a stipend for their time while clinical patients received the therapy. All data presented here were collected prior to the beginning of therapy.

2.2 Clinical assessment of comorbidity

The Beck Anxiety Inventory (BAI) was used to assess anxiety levels [good internal consistency ($\alpha=0.92$) and test-retest reliability ($r=.75$) (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988)]. Complementarily, the Beck Depression Inventory (BDI) was used to assess levels of depression [good internal consistency ($r=.93$) and inter-rater reliability ($r=.97$) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961).] Presence of obsessions/compulsions symptoms was assessed using the Vancouver Obsessional Compulsive Inventory (VOCI) [good internal consistency for OCD ($\alpha=0.94$) and community ($\alpha=0.90$) samples ; excellent test-retest

reliability (Pearson $r > 0.90$), acceptable convergent validity (with the Padua Inventory ($r = 0.85$), Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) self-report ($r = 0.67$), etc.) and discriminant validity (with BDI ($r = 0.47$), BAI ($r = 0.43$), etc.) (Thordarson et al., 2004)]. The Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) was used to assess impulsivity traits in all participants [good internal consistency ($\alpha = 0.83$) and test-retest reliability (Spearman's $Rho = 0.83$) (Stanford et al., 2009)]. The BIS-11 was chosen to assess behavioural impulsiveness mostly because this scale offers an assessment of cognitive/executive aspects of impulsivity (i.e., attentional, motor and non-planning) (Stanford et al., 2009). Furthermore, this scale has notably been used in studies using the *Oddball* paradigm and has been associated with P300 modulation (Russo, De Pascalis, Varriale, & Barratt, 2008). All scores obtained on the aforementioned scales are presented in Table I.

2.3 Clinical assessment of tics

The TSGS (Harcherik et al., 1984) and YGTSS (Leckman et al., 1989) are both clinician-rated questionnaires used to assess tic severity. The TSGS combines a clinical evaluation with reports made by patients and parents to assess tics (simple/complex and motor/phonic) and social functioning in the past week. Global scores vary from 0 (no symptoms) to 100 (worst Tourette possible). Inter-rater reliability ($\kappa = 0.77$, $p < .001$), construct validity ($r = 0.46-0.99$, $p < .05$) and concurrent validity (with Children-Global Assessment Scale, $r = -0.89$, $p < .001$) were all found to be good (Harcherik et al., 1984). The YGTSS is a symptom checklist for tic severity (number of tics, frequency, intensity, complexity and interference) and functioning impairments (distress experienced in interpersonal, academic and occupational spheres) over the previous week. The YGTSS global score (max. score of 100) is the sum of subscales evaluating the severity of tics (0-50) and daily impairment (0-50). The tool has demonstrated excellent internal consistency ($\alpha = 0.91$) (Storch et al., 2005), test-retest stability (ICC = 0.89) (Storch et al., 2005), good inter-rater agreement (ICC = 0.62-0.85) (Leckman et al., 1989) and convergent validity (with TSGS, $r = 0.86-0.90$) (Walkup et al., 1992).

The two clinical groups were defined according to the nature (motor, phonic) and complexity (simple, complex) dimensions of the TSGS's tic scores. *Simple motor tics* are

defined as sudden, brief, meaningless movements, while *simple phonic tics* are fast, meaningless sounds or noises. *Complex motor tics* are seemingly more purposive stereotyped movements of longer duration, such as facial gestures, shoulder shrugs and grooming-like movements (American Psychiatric Association, 2013 ; Harcherik et al., 1984), while *complex phonic tics* may include syllables, words or phrases, and odd speech patterns. Scores of both clinical groups on the TSGS and YGTSS are presented in Table II.

2.4 Experimental assessment and recordings

2.4.1 The oddball paradigm

We compared two oddball tasks configurations (motor task = motor response ; non-motor task = counting response) in order to circumvent the potential problem of motor-related potentials known to impact the P300 amplitude (Kok, 1988 ; Salisbury et al., 2001). The tasks' order was counterbalanced across participants to avoid any habituation effect. For each task, 200 black stimuli were presented on a white background in a pseudo-random order. Stimuli were the letters « X » or « O » in Arial font (size = 48). The letter « O » was the frequent stimulus (probability = .80) and the letter « X » was the rare stimulus (probability = .20). Stimuli were presented during 100 milliseconds (ms) each at the center of a monitor screen (Viewsonic SVGA 17 inches flat screen monitor) with an inter-stimulus interval randomly ranging from 1700 to 2200 ms.

Participants were seated in a dimly lit room with their head positioned at a distance of 90 cm from the monitor. For the non-motor task, participants had to mentally count the rare stimuli and report their exact number ($n = 40$) at the end of the experiment. For the motor task, participants were instructed to press the left button of a keypad with their left hand when they perceived a rare stimuli and the right button with their right hand for frequent stimuli.

2.4.2 Electrophysiological recordings

The raw EEG was acquired with a digital amplifier (Sensorium, Inc. Charlotte Vermont) from 60 Ag-AgCl electrodes, mounted in a lycra cap (Electrode Arrays, El Paso, TX) and placed according to the extended international 10/20 system (American Electroencephalography Society, 1994). Thirty-six electrodes were selected for our specific

statistical analyses and grouped in three regions and two hemispheres : **Frontal Left** (AF3, AF1, F5, F3, F1), **Frontal Right** (AF4, AF2, F6, F4, F2), **Central Left** (FC3, FC1, C5, C3, C1), **Central Right** (FC4, FC2, C6, C4, C2), **Parietal Left** (CP5, CP1, P5, P3, P1) and **Parietal Right** (CP6, CP2, P6, P4, P2). The midline was also included in our analyses (AFZ, FZ, FCZ, CZ, CPZ, PZ). Electrodes were referenced to the nose and their impedances were kept below 5 K Ω . Recordings were continuously sampled at 500 Hz, amplified with a calibrated gain of $\pm 10,000$ and filtered between 0.01 - 100 Hz. Additionally, electro-oculograms (EOG) were recorded from 4 bipolar electrodes for *post-hoc* ocular artefact corrections. They were placed as follow : 2 horizontally positioned at the outer canthus of each eye and 2 vertically placed at infra- and supra-orbital positions of the right eye in line with the pupil when looking straight ahead. Stimuli were presented with Presentation software (Neurobehavioral Systems, Albany, CA) and data were acquired with the IWave software (InstEP Systems Inc, Montreal, Canada).

2.4.3 ERP extraction

Ocular artefacts that contaminated the EEG signals were corrected offline using the Gratton algorithm (Gratton, Coles, & Donchin, 1983). Subsequently, raw EEG signals were averaged offline, time-locked to the stimuli onset, in a time window of 100 ms prior to stimulus onset until 900 ms after stimulus onset. The averaging procedure was completed separately for the two conditions, corresponding to rare and frequent categories. Averaged signals were digitally filtered offline with a notch filter of 60 Hz, and low- and high-pass filters set at 0.3 Hz and 30 Hz, respectively. Remaining signals exceeding 100 μ V and clippings due to amplifiers saturation were eliminated during the averaging procedure. Epochs containing less than 20 trials for each category were eliminated. The P200, N200 and P300 components were scored from baseline-to-peak. P200 was defined as the most positive peak between 100-300 ms, while N200 was the most negative peak within the same time window. The P300 was the most positive peak between 300-550 ms.

2.5 Statistical analyses

Sociodemographic, clinical and behavioural data were analyzed with one-way ANOVAs when three groups comparisons were involved while independent-samples *t*-tests

(bilateral, $\alpha=.05$) or Kruskal-Wallis were used when the comparisons involved only the two clinical groups. Tukey post hoc tests were used when variances were homogeneous (according to Levene's test), while Games-Howell tests were utilized for heterogeneous variances. Statistical tests' hypotheses were verified for violation, and correction measures were taken accordingly (e.g. Greenhouse-Geisser for ANOVAs). Electrophysiological data were analyzed using Repeated Measures Multivariate ANOVAs. We used one between-subject factor with three levels (Groups : simple tics, complex tics, control) and 4 within-subjects factors : Condition (2 levels ; Rare, Frequent), Region (3 levels ; Frontal, Central, Parietal), Hemisphere (2 levels ; Left, Right) and Electrode sites (5 levels). The electrodes were pooled into 6 regions in order to keep an acceptable level of statistical power. Effectively, analyzing electrodes separately has been linked to a reduction of statistical power, leading to a significant augmentation of false positive results (Luck, 2005). The electrode site factor is added into the RM-MANOVA model in order to correctly construct the statistical model and to divide the electrodes into regions. Additionally, analyses were conducted with midline electrodes with the same between-subject factor and the following within-subject factors : Condition (2 levels ; Rare, Frequent) and electrodes (6 levels). The midline analyses were performed separately because the hemisphere factor cannot be inserted for those electrodes located on the boundaries of both hemispheres. All aforementioned analyses were conducted for amplitude and latency data for each component in motor and non-motor tasks separately. Covariance and correlational analyses were conducted with clinical scales that showed group differences and were the most relevant to our problematic.

3. Results

3.1 Sociodemographic and clinical description

A repeated-measures multivariate ANOVA was conducted on TSGS tic scores to confirm group differences on tic complexity (simple vs complex) and nature (motor vs phonic). A significant Complexity by Nature by Group ($F(1,22) = 6.70$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .23$) interaction confirmed group differences on tic complexity and nature. Subsequent analyses in motor and vocal tic factors separately revealed that these differences were larger

for motor tics [Complexity by Group ($F(1,22) = 30.98, p < .001, \text{partial } \eta^2 = .59$)] compared to vocal tics [(Complexity by Group $F(1,22) = 13.53, p < .001, \text{partial } \eta^2 = .38$)]. Thus, the group with *simple motor tics* primarily showed more simple motor tics, while the *complex motor tics group* predominantly exhibited more complex motor tics. None of our patients showed complex phonic tics. Tic evaluation by the YGTSS yielded similar results, complementarily revealing that the simple tic group had a higher count of motor than phonic tics ($t(22) = 2.48, p < .05, r = .47$) that were also more frequent ($t(22) = 2.38, p < .05, r = .45$).

No significant group difference was found regarding age, education level and non-verbal intelligence (Table I). Gender ratio was significantly different between simple tics and complex tics groups ($H(2) = 6.55, p < .05$) (followed by post hoc Mann-Whitney Test, $U = 36, r = -.52$). All groups were comparable regarding depression level, however complex tics patients showed significantly higher anxiety scores than the control group ($F(2,36) = 3.91, p < .05, r = .30$). Clinical groups were comparable regarding obsessive-compulsive symptoms. Significant group differences were observed ($F(2,36) = 5.0, p < .05, r = .33$) for impulsivity global scores (BIS-11), and post hoc comparison (Tukey : $p < .01$) revealed that participants with simple tics scored significantly higher than controls. No group difference was found on second-order factors, such as *Motor* and *Nonplanning* ; whereas the *Attentional* factor ($F(2,36) = 8.2, p < .001, r = .40$) revealed that both clinical groups [Tukey : Simple tics group $p < .001 (18.3/32)$; complex tics group $p < .05 (17.0/32)$] had more attention-impulsive symptoms than control participants (Table II).

Table I. Sociodemographic and clinical characteristics, mean (standard deviations)

| | Simple tics (A) (n = 12) | Complex tics (B) (n = 12) | Control (C) (n = 15) | ANOVA¹ | Effect size (r) |
|-----------------------------|--|---|------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Age | 33 (9) | 30 (8) | 31 (9) | ns | .10 |
| Sex (M/F) | 7/5 | 1/11 | 5/10 | A vs B* | .52 |
| Schooling (years) | 14 (2) | 15 (2) | 14 (2) | ns | .13 |
| Non-verbal intelligence | 90 (9) | 74 (18) | 81 (18) | ns | .27 |
| Anxiety (BAI) | 6 (6) | 12 (8) | 5 (5) | B vs C* | .30 |
| Depression (BDI) | 11 (12) | 10 (5) | 4 (5) | ns | .25 |
| OCS (VOCI) | 25 (21) | 24 (15) | - | ns | .03 |
| Impulsivity (global BIS-11) | 66 (10) | 62 (7) | 56 (8) | A vs C* | .33 |
| Attentional | 18 (4) | 17 (5) | 13 (3) | A, B vs C* | .40 |
| Motor | 22 (3) | 20 (2) | 20 (4) | ns | .18 |
| Non-planning | 26 (5) | 24 (4) | 23 (3) | ns | .19 |

BAI : Beck Anxiety Inventory (max. score 63) ; BDI : Beck Depression Inventory (max. score 63) ; VOCI : Vancouver Obsessional and Compulsive Inventory (max. score 220) ; OCS : Obsessive-Compulsive Symptoms ; BIS : Barratt Impulsiveness Scale, global score (max. score 120), attentional score (max. score 32), motor score (max. score 44), non-planning score (max. score 44) ; *p <.05, ¹Except for non-parametric data (sex) where we used

Table II. Tic-related severity mean scores (standard deviations)

| | Simple tics (n = 12) | Complex tics (n = 12) | t-values | Effect size (r) |
|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------------|
| TSGS | | | | |
| Global score | 18 (10) | 16 (6) | 0.49 | .12 |
| Behavioural score | 8 (8) | 10 (4) | -0.83 | .17 |
| Tic score | 10 (4) | 6 (2) | 1.52 | .31 |
| Simple motor tics | 6 (2) | 2 (2) | 5.10* | .74 |
| Complex motor tics | 4 (3) | 7 (1) | -2.90* | .53 |
| Simple phonic tics | 4 (3) | 1 (1) | 3.56* | .60 |
| Complex phonic tics | 0 | 1 (1) | -0.79 | .17 |
| YGTSS (previous week) | | | | |
| Global score | 35 (16) | 25 (7) | 2.03 | .47 |
| Tic score | 20 (7) | 12 (3) | 3.56* | .60 |
| Impairment score | 15 (10) | 13 (5) | 0.78 | .20 |

TSGS : Tourette Syndrome Global Scale (max. global score 100) ; YGTSS : Yale Global Tic Severity Scale (max. global score 100) ; *p <.05

3.2 Motor Oddball task

3.2.1 Reaction times and performance

A significant Condition main effect ($F(1,36) = 128.17$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .78$) revealed faster responses in the frequent (421 ms) condition, than in the rare (491 ms) condition. There was no group difference regarding reaction times. Intra-group variances on response times were similar across groups. Additionally, all participants showed good performances in rare (93 % average accuracy) and frequent (97 % average accuracy) conditions, and no group difference was found. In brief, all groups had similar response times and performances.

3.2.2 The P200 component

The P200 component peaked at an average latency of 193 ms post-stimulus. Analyses revealed significant Condition ($F(1,36) = 21.36$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .37$), Region ($F(2,35) = 22.46$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .56$) and Condition by Region ($F(2,35) = 19.07$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .52$) effects (Fig. 1A). These results suggest that the posterior region's latency was significantly delayed in response to the frequent (average = 230 ms) compared to the rare (average = 191 ms) stimuli.

The amplitude of the P200 component was significantly larger in response to the rare compared to the frequent stimuli [Condition ($F(1,36) = 60.05$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .63$)], especially over the frontal (frequent : 2.8 μV , rare : 6.5 μV) and central (frequent : 3.7 μV , rare : 6.2 μV) regions respectively [Condition by Region ($F(2,35) = 42.38$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .71$)]. No significant group differences were found for both the P200 latency and amplitude.

3.2.3 The N200 component

The N200 component peaked at an average latency of 177 ms after stimulus onset. Analysis of the N200 peak latency showed a significant Hemisphere main effect ($F(1,36) = 4.70$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .12$) and a Condition by Hemisphere ($F(1,36) = 7.90$, $p < .01$, partial $\eta^2 = .18$) interaction, revealing a delayed N200 in the frequent condition (183 ms) compared to the rare (169 ms), in the left hemisphere.

Regarding N200 peak amplitude analyses, a significant Hemisphere ($F(1,36) = 4.60$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .11$) main effect was found, along with a Condition by Region ($F(2,35) = 3.8$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .18$) and Condition by Hemisphere ($F(1,36) = 5.8$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .14$) interaction. This revealed larger amplitudes in the left hemisphere over the frontal region ($-2.3 \mu V$) compared to central ($-1.4 \mu V$) and parietal ($-1.4 \mu V$) areas. There was however no significant group difference in the N200 amplitude and latency.

3.2.4 The P300 component

The P300 component peaked at an average latency of 396 ms after stimulus onset. In the rare condition, the P300 latency was delayed in the right hemisphere over the central (right : 392 ms, left : 383 ms) and parietal (right : 400 ms, left : 385 ms) regions [Condition by Region ($F(2,35) = 11.60$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .40$) and Condition by Region by Hemisphere ($F(2,35) = 4.9$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .22$)]. The P300 latency was delayed for the simple tics (411 ms) and complex tics (408 ms) groups compared to the healthy control group (379 ms), as revealed by a Group ($F(2,36) = 3.90$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .18$) main effect. A significant Group by Condition by Region interaction ($F(2,36) = 7.01$, $p < .005$, partial $\eta^2 = .28$), that remained significant after covariance analyses with anxiety ($p < .05$) and impulsivity ($p < .05$) scores, revealed that the oddball effect (e.g. delayed latency to the rare stimuli) was more important, especially over the frontal region for the complex tics group. Furthermore, the YGTSS tic severity ($r = -.47$; $p < .05$, $R^2 = .22$) was negatively associated with the P300 latency oddball effect, while attentional impulsivity ($r = .38$; $p < .05$, $R^2 = .14$) was positively correlated with that measure.

The P300 peak amplitude was twice larger in response to the rare ($12 \mu V$) than to the frequent ($6.5 \mu V$) conditions. This significant oddball effect ($F(1,36) = 149.70$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .81$) is larger over the central region, as revealed by a Condition by Region interaction ($F(2,35) = 11.06$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .39$). A significant Group main effect ($F(2,36) = 4.1$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .19$) along with a Group by Condition by Region ($F(2,36) = 3.4$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .16$) reached the significance threshold (Fig. 2A). Decomposition of the effect showed that the complex tics group has a reduced oddball effect over the central area in comparison with the other two groups. The three-way interaction remained significant

after adding impulsivity ($p < .05$) and anxiety ($p = .06$) scores as covariates. Additionally, a Group by Hemisphere by Region ($F(2,36) = 5.66, p < .01, \text{partial } \eta^2 = .24$) was also found and was robust to covariance with anxiety ($p < .05$) and impulsivity ($p < .05$) scores. This revealed that the central reduction for the complex tic group was mainly observable in the left hemisphere, which positively correlated with the YGTSS subscales of frequency ($r = .48 ; p < .05, R^2 = .23$) and intensity ($r = .54 ; p < .01, R^2 = .29$) of motor tics.

A

MOTOR ODDBALL TASK

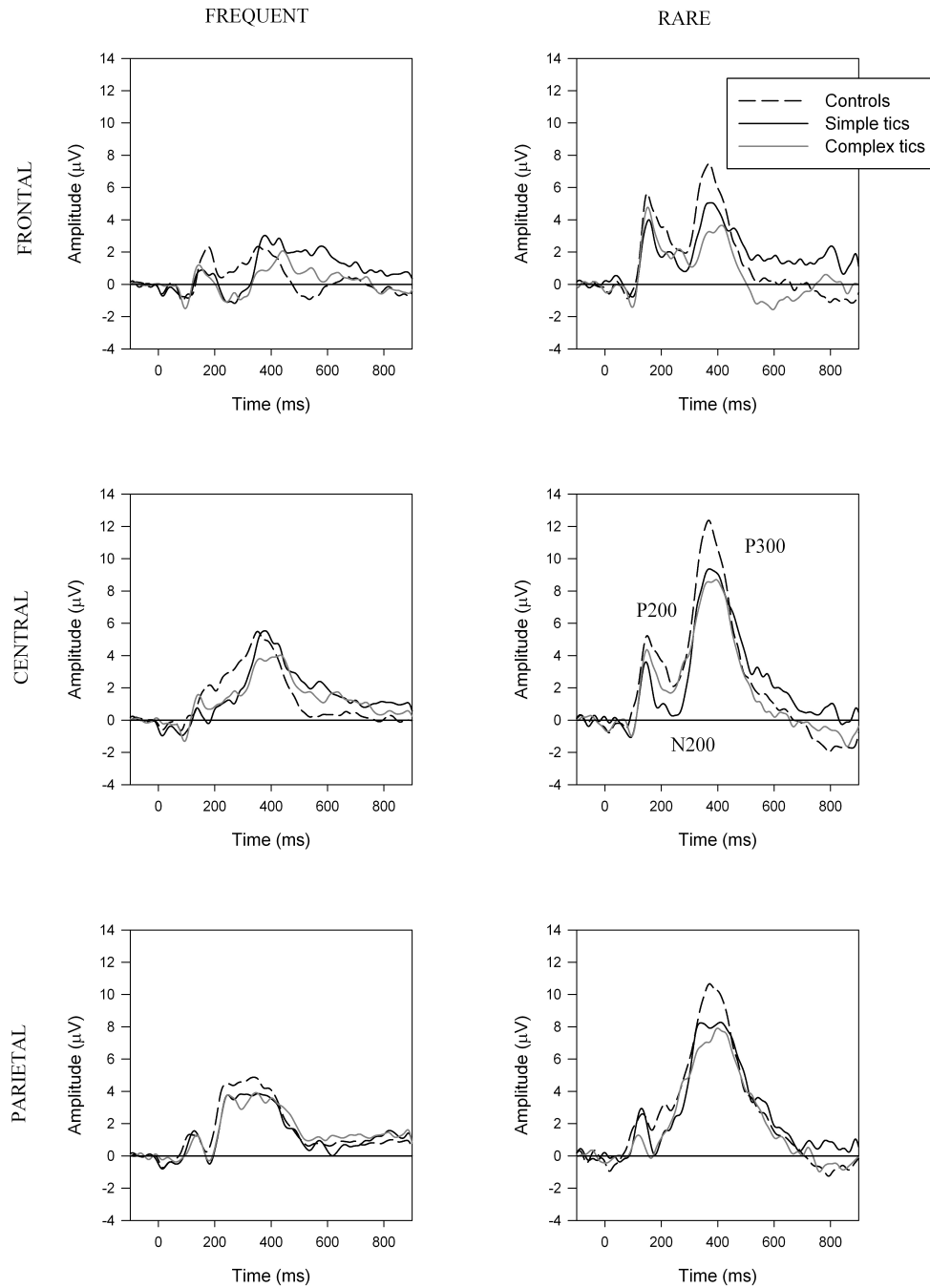


Figure 1. Grand average of event-related potentials showing amplitude (in microvolts) on the y-axis in function of time (in milliseconds) on the x-axis during two oddball tasks. Frequent (left) and rare (right) conditions detail the oddball effect during the motor (panel A) and non-motor (panel B) tasks. The frontal N200 electrophysiological component was larger for tic patients only in the non-motor task, while the central P300 oddball effect (rare – frequent subtraction) was reduced for tic patients in both tasks (panel C).

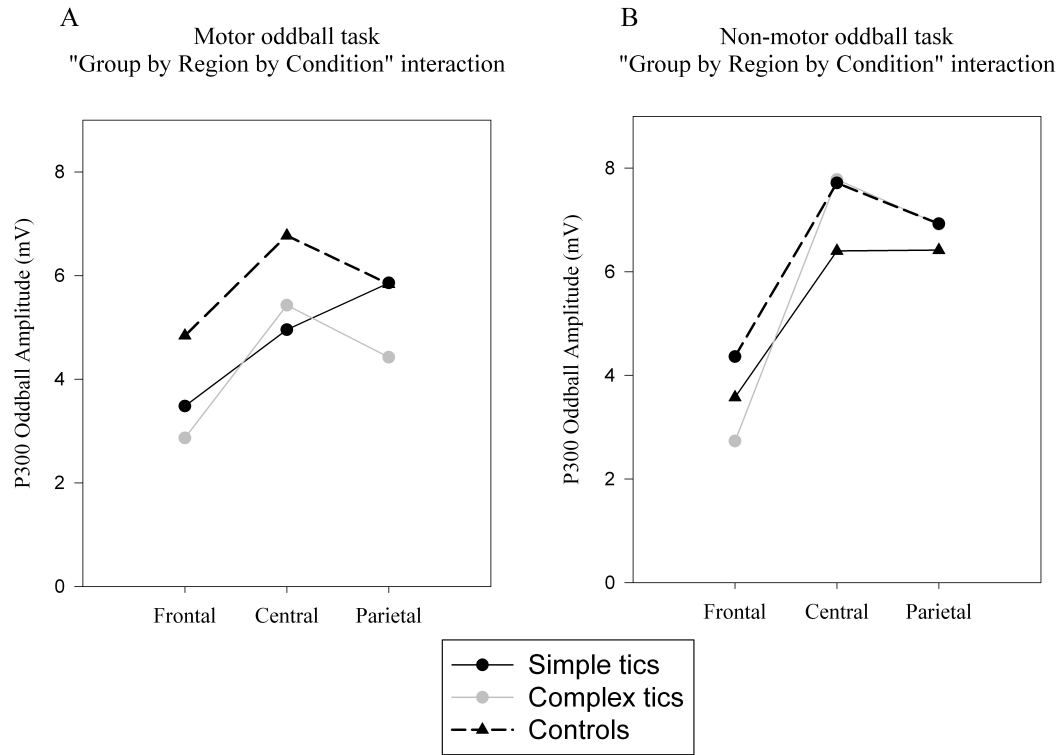


Figure 2. Significant Group by Region by Condition interaction effect for the amplitude analyses of the P300 oddball effect (rare - frequent subtraction) during the motor task (panel A). Patients exhibiting a predominance of complex tics showed the most P300 reduction in all topographical regions (frontal, central, parietal). Significant Group by Region by Condition interaction effect for the amplitude analyses of the P300 oddball effect (rare - frequent subtraction) during the non-motor task (panel B). Patients exhibiting a predominance of simple tics showed a significant P300 reduction in the central topographical region.

3.3 Non-Motor Oddball task

3.3.1 The P200 component

The P200 peaked at an average latency of 200 ms post-stimulus. The P200 latency was delayed in the frequent (227 ms) compared to the rare (195 ms) condition over the left central and parietal regions as revealed by significant Condition ($F(1,36) = 20.20$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .36$), Region ($F(2,36) = 6.20$, $p < .005$, partial $\eta^2 = .26$) and Condition by Region by Hemisphere ($F(2,35) = 3.60$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .17$) effects.

The P200 amplitude was larger in the rare compared to the frequent condition over frontal and central regions, as revealed by a Condition ($F(1,36) = 73.7$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .67$), Region ($F(2,35) = 7.8$, $p < .005$, partial $\eta^2 = .31$) and Condition by Region ($F(2,35)$

= 31.9, $p < .05$, partial $\eta^2 = .65$) effects (Fig. 1B). Subsequently, the analysis revealed a Region by Group ($F(5,33) = 2.8$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .30$) interaction effect, that showed smaller amplitude over the frontal region for the simple tics group (3.0 μV) compared to the controls (4.8 μV) and the complex tics group (4.7 μV). These differences remained significant after covariance analyses with anxiety ($p < .01$), but not with impulsivity ($p = .09$) scores.

3.3.2 The N200 component

The N200 component showed a peak at an average latency of 183 ms post-stimulus. The latency was delayed in the rare condition compared to the frequent, over the central and parietal regions [Condition ($F(1,36) = 4.4$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .11$), Region ($F(2,35) = 7.7$, $p < .005$, partial $\eta^2 = .30$) and Condition by Region ($F(2,35) = 10.6$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .38$)]. Furthermore, a Group ($F(1,36) = 3.9$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .15$) main effect was also found, revealing that the simple tics group has a significantly delayed N200 latency (average = 204 ms) compared to the complex tics (average = 167 ms) and control (average = 185 ms) groups (Fig. 1B). This effect remained significant after adding anxiety ($p < .05$) and impulsivity ($p < .05$) scores as covariates. Furthermore, increased frequency of simple motor tics (TSGS) was positively correlated with N200 latency delay, while decreased complex motor tic disruptiveness (TSGS) was negatively correlated with the N200 latency.

The N200 amplitude was larger in the frequent condition compared to the rare (Condition ($F(1,36) = 4.4$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .11$), and this oddball effect was more prominent over the frontal region [Region ($F(2,35) = 22.1$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .56$) and Condition by Region ($F(2,35) = 8.8$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .34$)]. Subsequent Region by Hemisphere ($F(2,35) = 6.3$, $p < .005$, partial $\eta^2 = .27$), Region by Hemisphere by Group ($F(2,36) = 3.7$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .17$) and Condition by Region by Hemisphere by Group ($F(2,36) = 5.7$, $p < .01$, partial $\eta^2 = .24$) interactions were found (Fig. 3), which remained significant after covariance analyses with anxiety ($p < .05$) and impulsivity ($p < .05$). Larger amplitudes in the rare condition were found over the left frontal region for both simple tics and complex tics groups, which positively correlated with the YGTSS global score ($r = .42$, $p < .05$, $R^2 = .18$).

Non-motor oddball task
 "Groupe by Condition by Region by Hemisphere" interaction

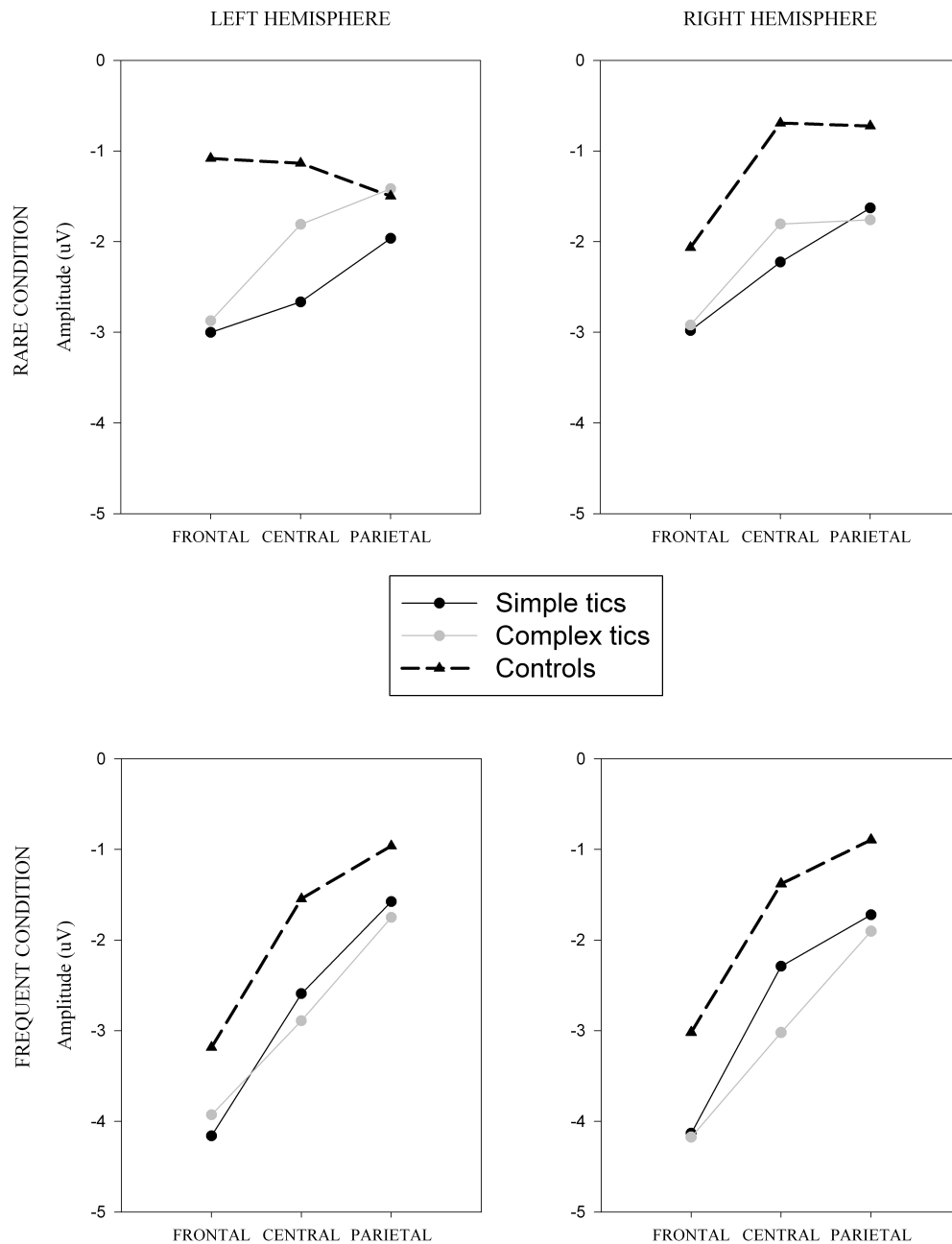


Figure 3. Significant Group by Condition by Hemisphere by Region interaction effect for the amplitude analyses of the N200 electrophysiological component during the non-motor task. Both groups of tic patients showed an increased N200 component most significantly in the left frontal region in the rare condition.

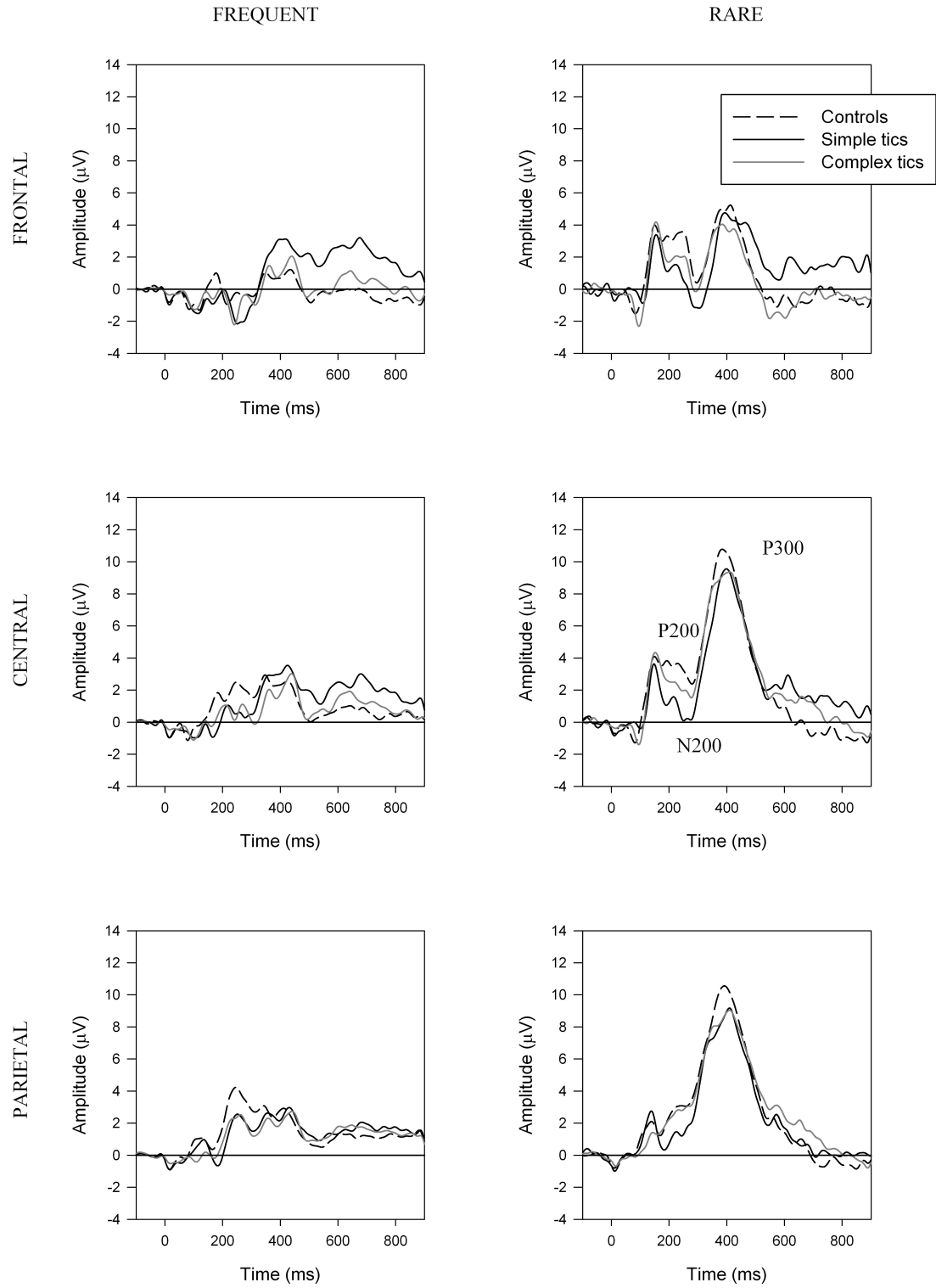
3.3.3 The P300 component

The P300 component peaked at an average latency of 400 ms post-stimulus. Analysis of the P300 latency revealed a Condition by Region by Group ($F(5,33) = 3.7$, $p < .01$, partial $\eta^2 = .36$) interaction, which failed to remain significant after adding anxiety ($p = .07$) and impulsivity ($p = .09$) scores as covariates.

The P300 amplitude analyses showed a frontal P300 decrease in response to the rare condition, which was slightly more important in the left hemisphere [Condition ($F(1,36) = 121.5$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .77$), Region ($F(2,35) = 17.2$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .50$), Condition by Region ($F(2,35) = 57.7$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .77$) and Condition by Hemisphere ($F(1,36) = 18.4$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .34$)]. Subsequently, a Condition by Region by Group ($F(2,36) = 3.9$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .18$) three-way interaction was robust to covariance analyses for anxiety ($p_s < .05$) and impulsivity scores ($p_s < .05$). This revealed a significant P300 reduction in the rare condition over frontal and central regions, which was more prominent for the simple tics group (Fig. 2B). Moreover, the frontal amplitude was positively correlated with the frequency of phonic tics (YGTSS, $r = .49$, $p < .05$, $R^2 = .24$).

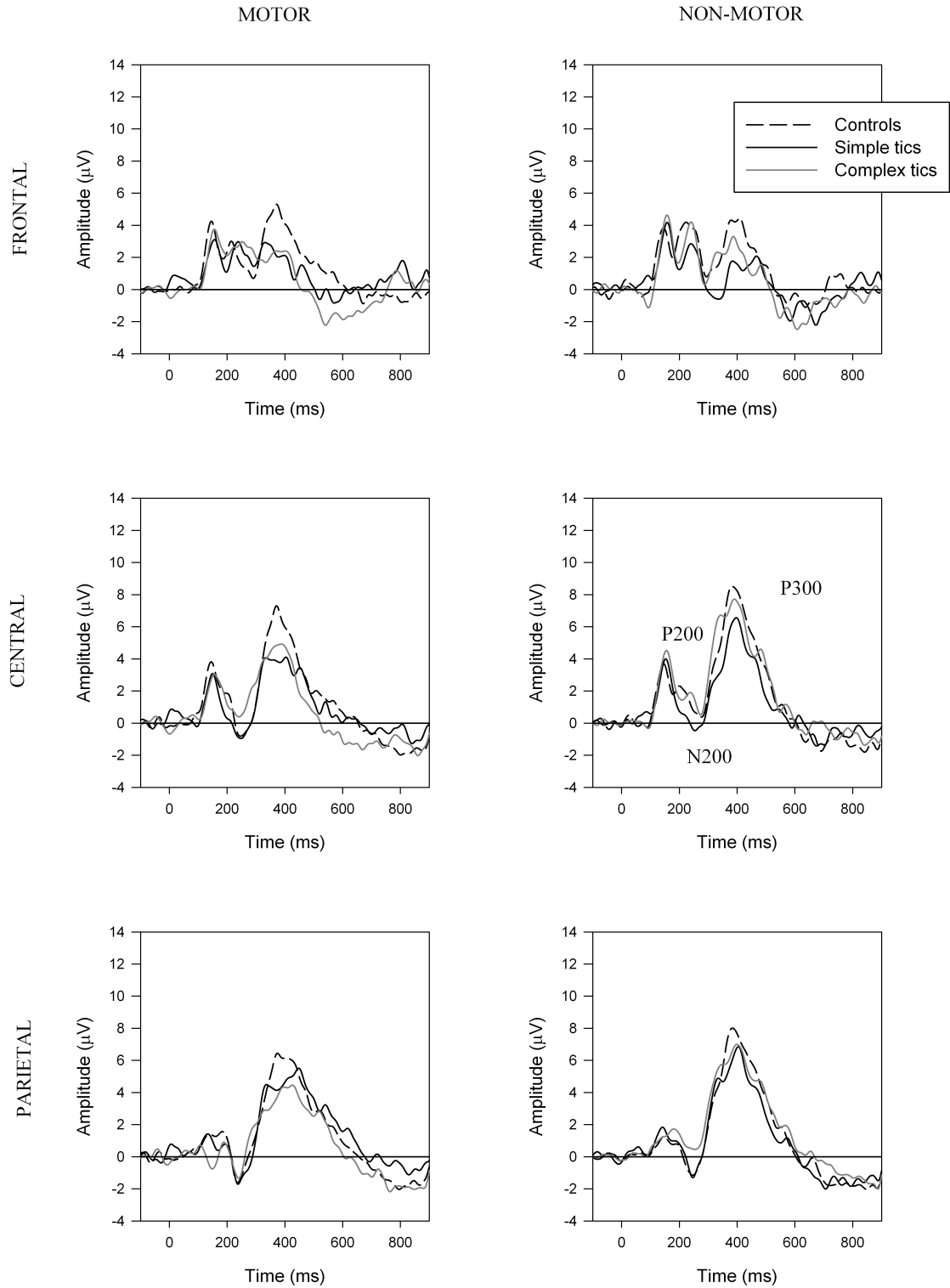
B

NON-MOTOR ODDBALL TASK



C

ODDBALL EFFECT



4. Discussion

4.1 Summary of findings

The present study aimed to compare electrophysiological and behavioural performance of non-medicated patients predominantly showing simple versus complex tics during two types of oddball tasks, in which one required a motor response and the other required to count the rare stimuli. We hypothesized that patients with simple tics would fail to recruit motor regions to the same extent as patients with complex tics in the motor task, but would show similar activations in the counting task. Accordingly, we also proposed that patients with tics would show no difference from the control group on the P200 component, an increased N200 and an enhanced P300.

Our first hypothesis was confirmed regarding the absence of group difference on the P200 component in both tasks. Furthermore, we found similar N200 latencies and amplitudes across groups for the motor task, whereas in the non-motor task we found a delayed (simple tics group) and larger frontal N200 (simple tics and complex tics groups). Later in the processing stream, both simple tics and complex tics groups exhibited a reduced central P300. The complex tics group showed the smallest P300 in the motor task, while the simple tics group had the most decreased P300 in the non-motor task.

4.2 The P200 component is not sensitive to tic symptoms

There was no group difference for the P200 during the motor task, while there was a frontal reduction observed for the simple tics group in the non-motor task. Our findings with the motor task are in line with those of Thibault et al. (2008), who found an unaltered P200 in a similar counting oddball task with Tourette patients. Their results were interpreted as intact vigilance and focal attention processes, consistent with the current functional interpretation of the P200 referring to salience computation (Potts, Patel, & Azzam, 2004 ; Potts & Tucker, 2001), stimulus classification (Garcia-Larrea, Lukaszewicz, & Mauguiere, 1992) and more globally attention orientation (Potts, Liotti, Tucker, & Posner, 1996). Also, it should be noted that we replicated a topographical distribution (right anterior maximum) similar to the one reported by Thibault et al. (2008). This suggests that the current P200 is unaffected by tic

complexity. Also, the P200 showed similar topographies between our tasks after attentional impulsivity was taken into account. Indeed, the frontal reduction found for the simple tics group was no longer significant after covariance analyses with impulsivity scores. This suggests that impulsivity might account for these discrepancies rather than tic complexity. Especially since patients with simple tics were significantly more impulsive than controls. Thus, only when attentional impulsivity is considered, we propose that the P200 is unaffected by the addition of a motor response.

4.3 N200 frontal delay and overactivation is related to symptom frequency

Similar to the preceding P200, there was no group difference regarding the N200 in response to the motor task. Nevertheless, we found that N200 latencies were sensitive to tic expression in the non-motor task. Precisely, more frequent simple motor tics were associated with delayed N200 latency, while more disruptive complex motor tics were linked to shorter latencies. One tentative explanation for this phenomenon is that individuals daily try to « inhibit » or « control » more disruptive complex tics, hence making them experts in conflict monitoring and mismatch detection in various sensory modalities. Accordingly, more frequent simple motor tics could represent symptoms that are not that incapacitating, but are nonetheless difficult to inhibit (e.g., eye blinking). These would not impact on cognitive capacities *per se*, but simply interfere with the task's requirements by their high frequency. To the best of our knowledge, no evoked-potentials study with tic patients has investigated the N200 in a non-motor visual oddball task, with unmedicated patients exhibiting tics.

Also, in contrast with what was found in the motor task, larger frontal N200 were found for both clinical groups in the counting task. Furthermore, regression analyses revealed that severity of tics was inversely correlated with N200 amplitude over the frontal region. This trend was more emphasized for the group with complex tics. In sum, these results could suggest the existence of compensation mechanisms, which could in turn be more associated with complex rather than simple tics regarding the N200 amplitude in the non-motor task. This was partially corroborated by Johannes et al. (1997), who reported larger N200 amplitude to rare stimuli for Tourette's disorder patients over frontal, central and parietal midline sites. The authors interpreted those results as extra attentional effort required to detect rare stimuli.

Interestingly, these results were obtained from an oddball motor task similar to ours, for which we did not find any group difference. However, we found consistent enhanced N200, more circumscribed to frontal regions, in our non-motor task for both simple tics and complex tics groups. The fact that only the simple tics group showed delayed N200 in response to the non-motor task, suggest that this group in particular takes more time to categorize stimuli (mainly because of the interference with more frequent tics as hypothesized earlier). However, the fact that both N200 latency and amplitude are affected for patients with simple tics suggests that tic interference might not completely account for these observations. The cognitive processes underlying the N200 might thus be more intrinsically affected for patients with simple tics in tasks where no motor aspect is involved.

Regarding the component's functional significance, Warren et al. (2011) reported in a recent review of the N200 that this component is thought to monitor conflict across stimuli or mismatch detection between the presented and expected stimulus (i.e., frequent response must be overcome when a rare stimulus is presented). The N200 was also associated with increased activation in the anterior cingulate cortex (Carter & van Veen, 2007). Subsequent studies have notably identified the anterior cingulate and midcingulate cortices as possible source generators of the N200 (Bocquillon et al., 2014). Consequently, since the anterior cingulate is partly linked to norepinephrine (NE) release, several authors have associated the N200 with NE release in certain brain areas (Warren et al., 2011). The fact that Clonidine and Guanfacine medication (alpha-2 noradrenergic receptor agonist) are efficient in reducing tic symptoms suggests a possible involvement of the noradrenergic network influencing in turn, the N200 amplitude. Interestingly, more severe tics were associated with more connexions between the anterior cingulate, premotor and supplementary motor regions. As well, tic severity and complexity were correlated with abnormal sensorimotor pathways (Worbe et al., 2012). Hence, distinct neural patterns found in patients with differing tic severity and complexity might be contributing to both phenomenological and cognitive heterogeneity found in the literature.

4.4 Do the P300 reflect core neural mechanisms related to tic complexity?

The analyses revealed a delayed P300 in the rare condition for both tasks, which is in line with earlier reports (Linden, 2005). Furthermore, the complex tics group showed a delayed frontal P300 in the motor task, which was associated with less tic severity and increased attentional impulsivity. Interestingly, group differences were also found in the non-motor task, but did not remain significant after controlling for impulsivity. Thus, these results suggest that attentional impulsivity impact on the P300 latency in contrasting manners depending on the task demand (motor or non-motor). As well, patients with less severe tics might need more time to process stimuli only when a motor response is involved because of already affected fine motor skills (Bloch et al., 2006 ; O'Connor, Lavoie, Stip, Borgeat, & Laverdure, 2008).

Our results also showed that the P300 amplitude oddball effect (rare-frequent differences) was maximal at central leads for all groups, which confirms frequent scalp topography for that component, in both tasks (Polich, 2007). With regard to its functional significance, the P300 has been associated with context updating and stimulus evaluation processes taking place in working memory (Donchin & Coles, 1988 ; Polich, 2012). Thus, the P300 component indexes changes occurring in internal representations when one faces a stimulus exhibiting different enough features to induce changes in the mental representations of the external world. In the oddball context, this is interpreted as the maintenance of frequent stimuli's features in working memory that must remain available for comparison with rare ones (Polich, 2012).

In our study however, this P300 effect was expressed in different magnitudes across groups and tasks. In the motor task, the central oddball effect was reduced in both complex tics and simple tics groups, in comparison to the control group. In addition, augmentation of tic intensity predicted increased P300 amplitude over the central region. Based on that observation, it is reasonable to propose that higher tic intensity favours a compensation mechanism allowing one to allocate more cognitive resources to complete the task at hand accurately. In the long term, brain plasticity will intervene and the expression of more intense tics will favour particular brain connectivity, leading to a modified neural network (Jackson et al., 2011 ; Neuner et al., 2011). In contrast, analyses for the non-motor task revealed that the

simple tics group showed a decrease central oddball effect in comparison to complex tics and control groups. Furthermore, the frequency of vocal tics was positively associated with larger frontal P300. Although motor tic intensity was associated with compensation mechanisms in the motor task, the same phenomenon was observed with vocal tic severity in the non-motor task. In this vein, some authors argue that simple vocal tics could in fact be motor tics originating from mouth and throat (Robertson, 2008b). Consequently, similarly to motor tic intensity, severity of vocal tics could be involved in compensatory mechanisms only identifiable in non-motor tasks.

Either way, our results are in contrast with findings in motor and non-motor oddball tasks with tic patients. Previous studies involving motor oddball tasks performed by tic patients mostly reported intact P300 amplitude (Johannes et al., 2001 ; Johannes et al., 2002 ; Johannes et al., 2003 ; Oades et al., 1996), while Thibault et al. (2008) reported enhanced posterior P300 for medicated patients in a non-motor oddball task. These discrepancies could be accounted for by differences in comorbidity or medication status. To that extent, (i) dopaminergic activity was found to affect portions of the P300 (Polich, 2007 ; Polich & Criado, 2006), (ii) a high number of dopamine transporters have been identified in motor and premotor regions (Yoon, Gause, Leckman, & Singer, 2007), and (iii) dopamine agents (e.g., Haloperidol, Pimozide) have demonstrated their effectiveness in tic reduction (Weisman, Qureshi, Leckman, Scahill, & Bloch, 2013). While this dopaminergic effect seems to be related to motor aspects, it is interesting to note that patients primarily affected by simple motor tics showed a decreased P300 in our non-motor task. This suggests that tic complexity is a very important factor to take into account in paradigms involving no motor response, where the dopaminergic activity seems to be less influential.

Nonetheless, decreased P300 in motor tasks, as found for our tic participants, seem to be a transnosological feature in psychiatry. Indeed, reduced P300 has been observed for bipolar (Sokhadze, Tasman, Tamas, & El-Mallakh, 2011), depressive (Lv, Zhao, Gong, Chen, & Miao, 2010), Alzheimer (Polich & Corey-Bloom, 2005), ADHD (Senderecka, Grabowska, Gerc, Szewczyk, & Chmylak, 2012), and schizophrenic (Jeon & Polich, 2001) patients. All in all, these findings suggest that impaired cognitive functions in working memory update are a non-specific feature found across several psychiatric diagnoses. Consequently, to find P300-

related aspects more specific to tic disorders, future research should consider motor aspects of tics (simple, complex) and task demand (motor, non-motor) in their results interpretation, as those elements seem to impact on the processing stream and on electrophysiological components.

4.5 Limitations and future directions

By including non-medicated patients without clinical comorbidity, we focused on a small proportion of individuals exhibiting probably less symptoms. As mentioned earlier, only 10 % of tic patients show no other clinical comorbidity (Freeman et al., 2000). Furthermore, by excluding individuals with a history of psychoactive pharmacological treatment, we have reduced this number even more. However, as argued in the introduction, by doing so we are filling a gap in the literature regarding the core event-related components of patients with tics. It should be noted that our oddball tasks were designed to elicit a P300 component. Our P200 and N200 results should thus be confirmed in tasks focusing on the production of those specific components.

4.6 Conclusions

In conclusion, our results have demonstrated that event-related components are also affected in non-medicated tic patients without comorbidity. Moreover, factors like tics complexity and tasks' demand impact the N200 and P300 in different ways. Furthermore, we suggested that tic severity and impulsivity could play an important role in cognitive processes measured in electrophysiology. Future research should continue to identify the moderators of cognitive processes, as a more precise understanding will lead to more targeted treatments and evaluations.

Chapitre 3 – Discussion

1. Résumé des résultats

La présente étude avait pour but de comparer les profils électrocorticaux de patients présentant une prédominance de tics simples ($n = 12$) versus complexes ($n = 12$). Pour ce faire, nous avons choisi d'analyser trois composantes électrocorticales (P200, N200, P300) reflétant différentes étapes du traitement de l'information (attention, surveillance des conflits, mémoire de travail). De plus, une attention particulière fut portée à la sélection des participants afin d'inclure seulement ceux ne présentant aucune comorbidité clinique et n'ayant jamais reçu de traitement pharmacologique influençant le système nerveux central. Nous avons aussi ciblé l'impact du type de réponse en comparant deux tâches s'inscrivant dans le paradigme *Oddball* (motrice et non-motrice).

Notre première hypothèse prévoyait une performance normale de tous les participants aux tâches *Oddball*, ce qui fut effectivement confirmé. Tel qu'anticipé, nous avons aussi observé une P200 intacte pour les patients ayant des tics simples et complexes et ce, pour les deux tâches. Le type de réponse semble avoir influencé les caractéristiques de la N200, car celle-ci fut comparable entre les groupes pour la tâche motrice, contrairement à la tâche non-motrice. Nous avons observé que les patients présentant des tics simples avaient une N200 retardée tandis que les deux groupes cliniques démontrèrent une N200 frontale plus ample. Finalement, la P300 semble avoir été influencée par le type de réponse, de même que par la complexité des tics. Ainsi, les analyses ont révélé une réduction de cette composante dans la région centrale pour les deux tâches. Cependant, pour la tâche motrice, ce sont les patients présentant une prédominance de tics complexes qui démontrèrent la plus grande réduction ; alors que dans la tâche non-motrice, c'est le groupe de patients ayant des tics simples qui présenta l'amplitude la plus réduite.

2. Profils sociodémographiques et cliniques

Une analyse de variance multivariée à mesures répétées sur les scores du TSGS nous a permis de confirmer que nos groupes cliniques différaient au niveau de la complexité des tics,

et ce principalement sur l'aspect moteur. Plus précisément, les patients présentant une prédominance de tics simples démontraient une plus grande diversité de tics qui se manifestaient plus fréquemment. Ceci correspond bien aux observations des cliniciens indiquant que les tics simples sont souvent de moins longue durée que les tics complexes, favorisant ainsi une expression plus nombreuse et plus fréquente (Cohen et al., 2013 ; Martino & Mink, 2013). De plus, la sous-échelle mesurant l'impact fonctionnel³⁰ des tics n'a pas démontré de différence entre les groupes. De même, les scores globaux du TSGS et YGTSS attestèrent de la similarité de nos groupes au niveau de la sévérité globale des tics. Il semble donc que l'élément principal discriminant nos groupes soit principalement la complexité des tics moteurs.

L'analyse des données sociodémographiques a révélé que les groupes cliniques étaient effectivement comparables au niveau de l'âge, la scolarisation et l'intelligence non-verbale. Le seul élément séparant les groupes cliniques concernait la plus grande proportion de femmes dans le groupe des tics complexes (11 femmes : 1 homme) comparativement au groupe de tics simples (5 femmes : 7 hommes). Ce résultat est probablement en lien avec la constitution de nos groupes. Tel que détaillé dans la section 2.1 du chapitre 2, le groupe de patients présentant une prédominance de tics complexes fut constitué d'individus présentant un diagnostic de comportements répétitifs dirigés vers le corps (traduction libre de *Body-Focused Repetitive Behaviors Disorder, BFRD*). Les BFRD incluent la trichotillomanie (s'arracher les cheveux), l'excoriation (s'arracher la peau), l'onychophagie (se ronger les ongles), etc (Roberts, O'Connor, & Belanger, 2013). Ces comportements sont faits de manière répétitive et deviennent hors du contrôle du patient causant des blessures physiques, une détresse psychologique et des problèmes fonctionnels. Plusieurs indices nous laissent croire qu'une sous-population de BFRD présenterait des symptômes comparables à des tics moteurs complexes. L'ensemble des données soutenant notre conceptualisation est présenté à la section 6 du présent chapitre. Ainsi, malgré le très faible nombre d'études portant sur les BFRD, celles disponibles suggèrent qu'une proportion plus importante de femmes serait affectée par les différents BFRD (Siddiqui, Naeem, Naqvi, & Ahmed, 2012 ; Teng, Woods, Twohig, &

³⁰ Défini dans le TSGS comme étant des problèmes de comportement, d'agitation motrice, d'apprentissage et des difficultés fonctionnelles.

Marcks, 2002). Du côté de notre groupe présentant une prédominance de tics simples, celui-ci était composé de patients présentant un SGT ou un Trouble Persistant des Tics Chroniques. Tel qu'explicité dans la section 2.2 du chapitre 1, les hommes semblent plus représentés que les femmes pour ces troubles. Ainsi, la distribution du ratio hommes : femmes de notre échantillon serait donc représentatif des populations incluses dans notre étude. Toutefois, malgré cette représentativité de la distribution hommes-femmes des diagnostics étudiés, ce débalancement des sexes a tout de même un impact sur nos résultats. Premièrement, la généralisation de nos données est limitée en raison de ce facteur. La sous-représentativité des hommes dans les tics complexes pourrait biaiser nos conclusions. Par ailleurs, des travaux récents ont montré que l'amplitude de la P300 était modulée en fonction des stades du cycle menstruel dans lequel les femmes se trouvent au moment de l'enregistrement électrophysiologique. Ainsi, il semblerait que les hormones sexuelles influencent les composantes électrophysiologiques mesurables, et par le fait même la manière dont l'information est traitée. À la lumière de ces données, la sous-représentativité masculine dans notre échantillon de patients présentant des tics complexes constitue une importante limite.

Parallèlement, l'absence de troubles comorbides fut confirmée par la complétion de questionnaires auto-rapportés standardisés, notamment l'Inventaire d'Anxiété de Beck, l'Inventaire de Dépression de Beck et l'Inventaire des Obsessions et Compulsions de Vancouver³¹. Les patients présentant une prédominance de tics complexes présentèrent des niveaux d'anxiété significativement plus élevés que le groupe contrôle. Bien que cette différence soit significative, les scores reflètent des niveaux d'anxiété légers (score moyen de 12 sur un maximum de 63). De plus, tel qu'explicité au chapitre 2, les participants présentant des niveaux cliniques de tout autre trouble concomitant (e.g., TOC, TDA/H, troubles anxieux ou dépressifs) furent exclus des analyses.

³¹ Idéalement, nous aurions analysé les scores obtenus à l'échelle *Connors' adults ADHD rating scale*, mais une trop grande proportion de données manquantes nous en a empêché. L'administration du SCID (voir section 2, chap. 2) nous a toutefois permis de s'assurer que nos participants ne présentaient pas de TDA/H présent ou passé.

Un questionnaire supplémentaire mesurant l'impulsivité fut aussi administré aux participants de l'étude. Ce construit multidimensionnel pourrait effectivement jouer un rôle important dans l'évaluation des profils électrocorticaux, car ce dernier fut associé à la modulation de la P300 (Russo et al., 2008) et de la dopamine (Buckholtz et al., 2010). L'échelle d'impulsivité de Barratt offre une meilleure mesure cognitive de l'impulsivité (Stanford et al., 2009), comparativement à d'autres échelles comme le questionnaire d'impulsivité d'Eysenck qui se concentre plutôt sur les comportements de prise de risques (Eysenck & Eysenck, 1978). Cette conception se prête bien à notre problématique qui se concentre sur les aspects moteurs et cognitifs des tics. Effectivement, des sous-scores mesurant l'impulsivité attentionnelle³², motrice³³ et de planification³⁴ sont disponibles dans l'échelle d'impulsivité de Barratt (Stanford & Barratt, 1995). Ainsi, les scores de l'échelle d'impulsivité révélèrent que les groupes cliniques présentaient des niveaux d'impulsivité attentionnelle plus élevés que le groupe contrôle. Toutefois, les groupes cliniques ne semblaient pas se discriminer entre eux à ce niveau. Ceci représente un indice supplémentaire quant à l'appartenance de nos participants BFRD à une sous-population de patients atteints de tics. Tel que détaillé dans l'Annexe 5, les BFRD étaient à une certaine époque catégorisés dans les troubles liés aux impulsions. Récemment, les BFRD furent déplacés dans le spectre obsessionnel-compulsif (American Psychiatric Association, 2013). Cependant, tel que précisé dans la section 2.1 du chapitre 2, nous proposons qu'un sous-ensemble de patients présente des BFRD qui peuvent être conceptualisés comme des tics complexes³⁵. L'impact des résultats sociodémographiques et cliniques sur les profils électrocorticaux est présenté à la section 4 du présent chapitre.

³² Décrite comme l'incapacité à soutenir son attention ou à se concentrer.

³³ Reflète la tendance d'un individu à agir sans penser.

³⁴ Révèle un manque d'auto-projection dans le futur.

³⁵ L'ensemble des données nous poussant à croire cela est présenté à la section 6 du chapitre 3.

3. Performances normales aux tâches *Oddball*

Durant la tâche motrice, les temps de réaction³⁶ ainsi que le nombre de bonnes réponses³⁷ furent collectés. Conformément à la recension des écrits scientifiques, les temps de réaction obtenus étaient plus rapides pour les stimuli fréquents (Duncan-Johnson, 1981) et ce, similairement pour tous les groupes. De plus, tel qu'anticipé, tous les participants démontrèrent de bonnes performances quant à la classification des stimuli. Ceci peut être expliqué simplement par la facilité de notre tâche. Des versions plus ardues du paradigme *Oddball* existent. À titre d'exemple, certaines versions utilisent des stimuli possédant des caractéristiques physiques très similaires (Handy, Kingstone, & Mangun, 1996 ; Lindin, Zurrón, & Diaz, 2005). Le niveau de difficulté peut avoir une influence sur les temps de réaction et les composantes électrocorticales mesurées comme la P300 (Key et al., 2005 ; Verleger, Baur, Metzner, & Smigasiewicz, 2014). Cependant, afin d'induire des composantes d'amplitudes maximales (par le fait même plus facilement identifiable et analysable), nous avons décidé d'utiliser un paradigme simple dans lequel tous les participants devraient démontrer un très haut taux de bonnes réponses.

4. Impact de la complexité des tics et du type de réponse sur les profils neurocognitifs électrocorticaux³⁸

4.1 La composante P200 : processus attentionnels primaires

Dans la tâche motrice, nous n'avons observé aucune différence entre les groupes au niveau de l'amplitude et de la latence de la P200. De plus, une distribution topographique antérieure similaire à ce qui est rapporté dans la recension des écrits scientifiques fut observée (Key et al., 2005). De manière intéressante, Thibault et al. (2008) ont observé une topographie similaire chez des patients SGT dans une tâche *Oddball* non-motrice.

³⁶ Le temps de réaction est mesuré entre le moment où le stimulus est présenté et le moment où le participant appuie sur le bouton (donne sa réponse).

³⁷ Une bonne réponse est comptabilisée lorsque le participant a bien classifié le stimulus présenté (i.e., rare ou fréquent).

³⁸ Se référer à l'Annexe 6 pour un tableau sommaire des résultats statistiques des MANOVAs principales.

À première vue, nos résultats concernant la tâche motrice suggèrent que la composante P200 ne semble pas être affectée par le type de réponse ou la complexité des tics. Cependant, nos résultats dans la tâche non-motrice complexifient et nuancent cette conclusion. En effet, nous avons initialement observé une réduction frontale de la P200 chez les patients présentant principalement des tics simples dans la tâche sans composante motrice. Toutefois, cette diminution frontale d'amplitude n'était plus significative suivant l'ajout des scores d'impulsivité à titre de covariable. Sachant que les participants présentant des tics simples étaient significativement plus impulsifs, ceci suggère qu'une plus grande partie de la variance pourrait être expliquée par des différences d'impulsivité attentionnelle, plutôt que des différences au niveau de la complexité des tics. Puisque l'impulsivité attentionnelle fut définie par Barratt comme représentant des difficultés à soutenir son attention ou à se concentrer (Stanford et al., 2009), ceci pourrait expliquer l'hétérogénéité des résultats rapportés dans les études ne contrôlant pas la présence concomitante de TDA/H. Effectivement, puisque nous avons porté une attention particulière à l'exclusion des patients présentant un double diagnostic, nos résultats suggèrent qu'une composante intrinsèque d'impulsivité pourrait être présente dans les troubles des tics. Cette impulsivité pourrait très bien avoir été interprétée comme étant des comportements d'hyperactivité dans les études précédentes. Cette hypothèse est en accord avec le modèle de O'Connor (2002) dans lequel la suractivation et la surpréparation motrice sont des composantes centrales dans les troubles des tics. Selon ce modèle, les croyances perfectionnistes provoqueraient des comportements pouvant facilement être vus comme de l'hyperactivité, comme par exemple : i) toujours en faire le plus possible, ii) ne pas perdre de temps, iii) essayer d'en accomplir trop à la fois, iv) abandonner prématurément des tâches entamées, v) incapacité à relaxer, vi) toujours tenter d'être en avance sur soi-même, etc. C'est notamment pour cette raison que l'auteur réfère au concept de suractivité afin de ne pas confondre ces comportements avec de l'hyperactivité. Ainsi, les comportements impulsifs et les croyances perfectionnistes seraient sous-tendus par un style d'action suractivé et surpréparé. Ces styles d'action seraient un élément clé dans le maintien des tics. Laverdure, O'Connor, et Lavoie (2013) ont notamment investigué les corrélats cognitifs de la sous-échelle de suractivité du questionnaire sur les styles d'action (*STOP questionnaire*). Ils ont remarqué que la sous-échelle de suractivité était liée au perfectionnisme ainsi qu'à l'impulsivité chez des adultes avec un trouble des tics. Bien que la complexité des

tics ne soit pas rapportée, leur échantillon de patients présente des tics plus sévères que nos participants. Ceci pourrait expliquer pourquoi nous avons noté une modulation de la P200 suite à l'ajout de l'impulsivité comme covariable seulement pour notre groupe à prédominance de tics simples. En effet, non seulement le groupe de tics simples présentait-il des scores plus élevés à l'échelle d'impulsivité de Barratt, mais il démontrait aussi une plus grande diversité de tics de manière plus fréquente (tel que mesuré par le YGTSS). Les tics simples pourraient alors simplement interférer avec les capacités de concentration des participants par leur fréquence plus élevée.

De plus, l'interprétation fonctionnelle de la P200, telle que rapportée dans la recension des écrits scientifiques, lie cette composante à des processus d'attention sélective, de vigilance (Thibault et al., 2008), du traitement des attributs saillants (Potts & Tucker, 2001), de classification des stimuli (Garcia-Larrea et al., 1992) et plus globalement de l'orientation de l'attention (Potts et al., 1996). Ces interprétations vont donc de pair avec nos résultats selon lesquels le contrôle statistique de l'impulsivité attentionnelle, telle que décrite par Barratt, vient normaliser l'amplitude de notre P200 qui semble être globalement associée à des processus attentionnels. Cependant, il est intéressant de remarquer que l'impulsivité n'était pas associée avec la P200 dans notre tâche motrice. Ceci suggère donc que l'impulsivité attentionnelle pourrait être plus facilement contrôlée par les patients tics lorsqu'une composante motrice est impliquée. Cela évoque la possibilité que les déficits d'inhibition retrouvés dans les troubles des tics (e.g., dans des tâches de GoNogo³⁹) pourraient sous-tendre des sources plutôt cognitives que motrices (Cavanna et al., 2009 ; Johannes et al., 2001 ; Osmon & Smerz, 2005 ; Thibault, O'Connor, Stip, & Lavoie, 2009).

En somme, nos résultats suggèrent que l'intégrité de la P200 soit robuste à la complexité des tics ainsi qu'à l'addition d'une composante motrice, seulement lorsque l'impulsivité est prise en compte.

³⁹ Dans les tâches de GoNogo, les participants doivent effectuer une réponse motrice pour un type de stimulus et inhiber cette réponse lorsqu'un autre type apparaît. Les temps de réaction et le nombre de réponses correctes représentent différentes mesures des capacités d'inhibition motrice.

Parallèlement, Oades et al. (1996) ont rapporté une P200 plus large chez des enfants tics. Ces résultats interprétés de manière conjointe avec les nôtres et ceux de Thibault et al. (2008) pourraient suggérer une normalisation des processus liés à la P200 à l'âge adulte. Il serait donc intéressant d'investiguer les profils électrophysiologiques d'individus ayant présenté des tics durant l'enfance, mais qui ne présentent plus de symptômes observables à l'âge adulte.

4.2 La composante N200 : processus liés à la surveillance des conflits

De manière similaire à la composante P200, nous n'avons pas dénoté de différence entre les groupes au niveau de la N200 pour la tâche motrice. De plus, nous avons observé une distribution topographique et temporelle similaire à celles habituellement retrouvées dans les paradigmes de discrimination de stimuli (Bocquillon et al., 2014).

Toutefois, en ce qui concerne la tâche non-motrice, nos résultats suggèrent que la latence de la N200 serait sensible à l'expression des tics. Plus précisément, une fréquence plus élevée des tics moteurs simples fut associée à des latences plus longues, alors que les perturbations plus importantes des tics moteurs complexes furent corrélées à des latences plus courtes. Ce phénomène pourrait être expliqué par le fait que les individus présentant des tics complexes très perturbateurs essaieraient quotidiennement « d'inhiber » ou « de contrôler » ces tics sévères. Cette pratique régulière pourrait ainsi avoir tenu lieu d'entraînement et aurait indirectement permis aux individus avec des tics complexes d'améliorer leurs processus de contrôle et d'inhibition liés à la N200. Par conséquent, les tics moteurs simples plus fréquents pourraient représenter des symptômes qui ne sont pas aussi incapacitants que les tics complexes, mais qui seraient tout de même difficiles à inhiber (e.g., clignement des yeux). Ces symptômes pourraient alors ne pas avoir d'impact sur les capacités cognitives en tant que tel, mais plutôt interférer avec les exigences de la tâche par leur fréquence élevée.

De plus, en ce qui concerne l'amplitude de la N200, celle-ci se révéla plus élevée en région frontale pour les groupes cliniques dans la tâche non-motrice, contrairement à ce que nous avons observé pour la tâche motrice. De surcroît, des analyses de régression ont révélé que la perturbation des tics est inversement proportionnelle à l'amplitude de la N200. Ce phénomène était notamment plus important chez le groupe présentant une prédominance de

tics complexes. Ces résultats suggèrent l'existence d'un mécanisme compensatoire se produisant chez les individus atteints de tics plus complexes. Puisque l'amplitude de la N200 chez les patients tics complexes se rapproche de l'amplitude retrouvée chez le groupe contrôle, il est possible de penser que les individus présentant des tics plus intenses font preuve d'une certaine adaptation. Avec des tics plus sévères, les patients peuvent devoir trouver des alternatives cognitives afin d'effectuer les tâches quotidiennes comme discriminer des stimuli (similairement à notre tâche *Oddball*). Ces alternatives cognitives pourraient alors se transposer aux mesures électrocorticales que nous enregistrons. Cette hypothèse fut partiellement corroborée par les résultats de Johannes et al. (1997). Ces mêmes auteurs ont aussi noté que des patients SGT présentaient une N200 augmentée face aux stimuli rares dans les régions frontale, centrale et pariétale de la ligne électrophysiologique médiane (*midline*). Les auteurs ont interprété leurs résultats comme reflétant la nécessité pour les patients SGT d'effectuer un effort attentionnel supplémentaire afin de détecter les stimuli cibles. De manière intéressante, ces résultats furent obtenus dans une tâche *Oddball* exigeant une réponse motrice similaire à la nôtre. En ce qui nous concerne, nos résultats tendent vers une conclusion opposée, puisque nous n'avons observé aucune différence entre les groupes pour la tâche motrice.

Toutefois, tout comme Johannes et al. (1997), nous avons trouvé une augmentation de la N200, bien que plus circonscrite aux régions frontales, pour nos deux groupes cliniques dans la tâche non-motrice. Tel que mentionné plus haut, seul le groupe de patients présentant des tics simples ont montré une latence prolongée dans la tâche non-motrice. Ce résultat, lorsque considéré seul, pourrait signifier que ce groupe en particulier nécessite plus de temps pour catégoriser les stimuli (surtout en raison de l'interférence causée par des tics plus fréquents, tel que soulevé plus tôt). Cependant, lorsque conjuguée avec une amplitude augmentée, ceci suggère que l'interférence causée par les tics n'explique pas entièrement ces observations électrocorticales. Les processus cognitifs liés à la N200 pourraient alors être plus intrinsèquement affectés chez les patients présentant une prédominance de tics simples dans des tâches où aucune réponse motrice n'est impliquée.

Selon une récente recension des écrits scientifiques, l'amplitude et la latence de la N200 représenteraient un indice de la détection d'une inadéquation entre le stimulus présenté

et attendu (i.e., la réponse automatisée aux stimuli fréquents doit être surmontée lorsqu'un stimulus rare est présenté) (Warren et al., 2011). De plus, d'autres interprétations furent proposées (Key et al., 2005), impliquant que des processus entourant l'orientation de la réponse (Loveless, 1983), la discrimination entre les stimuli (Ritter, Simson, & Vaughan, 1983 ; Satterfield, Schell, Nicholas, Satterfield, & Freese, 1990), la sélection d'une cible (Donchin, Ritter, & McCallum, 1978) et les demandes de la tâche à accomplir (Duncan et al., 1994 ; Johnson, 1989). Ceci suggère notamment que la N200 est une composante reliée à une variété de processus cognitifs, probablement tous associés de près à la surveillance des conflits et à l'inhibition de processus automatisés (qu'ils soient moteurs ou cognitifs) (Schapkin, Falkenstein, Marks, & Griefahn, 2007).

Parallèlement, des données en IRMf ont associé la N200 avec des niveaux d'activation plus élevés dans la région du cortex cingulaire antérieur (Carter & van Veen, 2007). De surcroît, certaines études ont notamment identifié les parties antérieure et médiane du cortex cingulaire comme étant de possibles sources génératrices⁴⁰ de la N200 (Bocquillon et al., 2014). Aussi, plusieurs études en IRMf ont observé une hyperactivation du cortex cingulaire antérieur lors de l'expression de tics (Bohlhalter et al., 2006 ; Kawohl, Bruhl, Krowatschek, Ketteler, & Herwig, 2009). Les connexions anatomiques entre le cortex cingulaire antérieur, les régions motrices et l'aire supplémentaire motrice supportent l'hypothèse qu'un réseau impliqué dans le contrôle moteur soit affecté chez les patients tics (Picard & Strick, 2001). Conséquemment, puisque le cortex antérieur cingulaire fut lié, du moins en partie, à la libération de la norépinéphrine (aussi appelée noradrénaline), plusieurs auteurs ont associé la N200 avec ce neurotransmetteur dans certaines régions cérébrales (Warren et al., 2011).

Il est intéressant de noter que la Clonidine ainsi que la Guanfacine, des agonistes aux récepteurs alpha-2-noradrénergiques, sont efficaces dans la réduction des tics. Ceci suggère que la norépinéphrine pourrait effectivement être impliquée dans la physiopathologie des tics. Ces anomalies en lien avec la norépinéphrine pourraient ainsi influencer l'amplitude de la

⁴⁰ Une branche de l'électrophysiologie s'intéresse à la recherche des régions génératrices des composantes. En effet, la distribution topographique des composantes ne reflète pas nécessairement les régions d'où proviennent les potentiels synaptiques, tel qu'expliqué à la section 3.3 du chapitre 1. L'étude des sources génératrices des composantes peut notamment nous informer sur les structures anormales chez la population ciblée.

N200, tel qu'observé chez les patients tics. De surcroît, une étude de connectivité a récemment associé la sévérité des tics avec une augmentation du nombre de connexions entre les régions du cortex cingulaire antérieure, des aires pré-motrices et de l'aire motrice supplémentaire. Par ailleurs, la sévérité et la complexité des tics étaient toutes deux corrélées avec des anomalies au niveau des réseaux sensorimoteurs, plus précisément en ce qui concerne l'insula et le putamen (Worbe et al., 2012). Ainsi, les patrons neuronaux distincts retrouvés chez les patients présentant différents niveaux de sévérité et de complexité des tics pourraient contribuer à l'hétérogénéité phénoménologique et cognitive retrouvée dans la recension des écrits scientifiques. Bien que ces anomalies fonctionnelles semblent être en lien avec un réseau moteur, il est intéressant de noter que les différences observées entre nos participants se trouvaient uniquement dans la tâche non-motrice. Il serait donc possible de penser que les différences fonctionnelles précédemment notées puissent avoir un impact sur le traitement de l'information même lorsque aucune composante motrice n'est impliquée. Ces connexions augmentées en nombre et en force sont en accord avec le modèle de O'Connor décrit ci-dessus (O'Connor, 2002) dans lequel une suractivité motrice et cognitive jouerait un rôle pivot dans les troubles des tics. L'ensemble de ces phénomènes serait donc mesurable dans les études électrocorticales, surtout lorsqu'une comparaison entre les demandes motrice et non-motrice est disponible.

Parallèlement, il est intéressant de noter que la Clonidine est aussi prescrite aux patients TDA/H afin d'inhiber la libération de norépinéphrine dans les régions frontales (Comings, 2001). Ceci a notamment pour effet d'augmenter leur durée/capacité attentionnelle (*attention span*). Une étude de génotypage incluant 274 patients tics a trouvé une association entre les scores des symptômes TDA/H avec certaines variantes des gènes codant pour des récepteurs adrénergiques (ADRA2A, ADRA2C) (Comings, 2001). De plus, des études utilisant les potentiels évoqués recourant à des tâches motrices et non-motrices ont rapporté des amplitudes réduites de la N200 chez des patients TDA/H (sans tics) et des amplitudes augmentées chez les patients ayant un TDA/H ainsi que des tics (Johannes et al., 1997). Complémentairement, van Woerkom et al. (1994) ainsi que van de Wetering et al. (1985) n'ont pas trouvé de différence entre les groupes au niveau de la N200 dans leur échantillon d'adultes tics. Cependant, l'état de comorbidité des participants n'est pas rapporté dans ces

études, limitant ainsi notre interprétation. La présence de tics semble donc être directement liée avec des anomalies noradrénergiques qui se transposent sur les enregistrements électrocorticaux de la N200. De plus, la norépinéphrine semble aussi impliquée dans le TDA/H. Le chevauchement génétique lié à ce neurotransmetteur entre les troubles des tics et le TDA/H pourrait avoir confondu les études antérieures qui incluaient des patients présentant un double diagnostic de tics et TDA/H.

Ainsi, il semble exister un lien entre la norépinéphrine, la N200, les symptômes d'impulsivité/d'inattention et les anomalies fonctionnelles des réseaux moteurs dans les troubles des tics.

4.3 La composante P300 : processus d'actualisation contextuelle en mémoire de travail

Nos analyses ont révélé que la P300 avait une latence plus prolongée dans la condition rare pour les deux tâches, ce qui correspond à ce qui est rapporté dans la recension des écrits scientifiques (Linden, 2005). Ce décalage s'explique bien par l'interprétation fonctionnelle que l'on associe à la P300. Cette composante fut associée à l'actualisation contextuelle et aux processus d'évaluation des stimuli retrouvés en mémoire de travail (Donchin & Coles, 1988 ; Polich, 2012). Dans cette perspective, lorsque l'individu fait face à un stimulus présentant des caractéristiques suffisamment différentes (i.e., le stimulus rare), la P300 mesurerait les changements (provoqués par le stimulus rare) se produisant dans les représentations mentales du participant (Polich, 2012). Dans le contexte *Oddball*, cette théorie se traduit selon le maintien des caractéristiques du stimulus fréquent en mémoire de travail en vue de comparaison avec les caractéristiques des stimuli rares (Polich, 2012). Ainsi, pour les stimuli fréquents, aucune actualisation contextuelle n'est nécessaire, ce qui se traduit par une latence courte et une amplitude faible. Pour les stimuli rares, c'est à ce moment que la latence de la P300 doit se prolonger afin de procéder à l'actualisation des représentations internes. L'amplitude en est elle aussi affectée puisqu'une augmentation des ressources cognitives doit être investie afin d'effectuer un processus d'évaluation et de catégorisation des stimuli.

Toujours concernant la latence, nos analyses ont révélé que le groupe présentant une prédominance de tics complexes a montré une latence plus élevée que les autres groupes au niveau frontal pour la P300 dans la tâche motrice. Ce décalage de la P300 fut corrélé avec une réduction de la sévérité des tics et avec l'augmentation de l'impulsivité attentionnelle. De manière intéressante, des différences similaires entre les groupes furent retrouvées pour la tâche non-motrice. Cependant, celles-ci ne furent pas robustes aux analyses de covariance avec les scores d'impulsivité. Ainsi, ces résultats suggèrent que l'impulsivité attentionnelle aurait un impact différentiel sur la latence de la P300 dépendamment de la demande motrice de la tâche. Aussi, les patients avec des tics moins sévères pourraient avoir besoin de plus de temps afin de traiter les stimuli, seulement lorsqu'une réponse motrice est impliquée, notamment en raison d'habiletés motrices fines déjà affectées (Bloch et al., 2006 ; O'Connor et al., 2008). En effet, des déficits au niveau habiletés motrices fines, telles que mesurées au *Purdue Pegboard Test*, furent observés chez des enfants tics. La performance au *Purdue Pegboard Test* fut associée avec le fonctionnement général des circuits retrouvés dans les ganglions de la base. Ces enfants furent suivis longitudinalement et les auteurs ont constaté que la présence de déficits au *Purdue Pegboard Test* permettait de prédire la sévérité des tics à l'âge adulte ainsi que le fonctionnement psychosocial. Suite à ces observations, cette mesure semble être une bonne candidate pour représenter un endophénotype des tics. De plus, ces habiletés motrices fines, aussi mesurées à l'aide du *Purdue Pegboard Test*, furent significativement améliorées suite à une thérapie cognitivo-comportementale chez 110 adultes tics. En somme, malgré la prédictibilité de l'échelle, il semblerait que la motricité fine puisse être modulée avec un traitement non-pharmacologique, ce qui suggère que le développement de tics sévères et de problèmes psychosociaux pourrait potentiellement être évité si les bons éléments sont ciblés tôt dans le développement des enfants tics.

Nos résultats ont aussi révélé que l'amplitude de l'effet *Oddball* (différence entre la condition rare et fréquente) était maximale aux électrodes centrales pour tous les groupes, confirmant du coup une distribution topographique standard pour cette composante dans les deux tâches (Polich, 2007).

Cependant, dans notre étude, l'effet de la P300 était exprimé selon différentes magnitudes entre les groupes et les tâches. Dans la tâche motrice, l'effet *Oddball* en région

centrale était réduit pour les deux groupes cliniques comparativement au groupe contrôle. De plus, l'augmentation de l'intensité des tics permettait de prédire l'accroissement de l'amplitude de la P300 en région centrale. En se basant sur ces observations, il est raisonnable de suggérer que l'augmentation de l'intensité des tics favoriserait la formation d'un mécanisme compensatoire, permettant à l'individu d'allouer plus de ressources cognitives afin de correctement accomplir la tâche à faire. À long terme, une plasticité cérébrale pourrait intervenir et l'expression de tics plus intenses favoriserait ainsi une certaine connectivité cérébrale menant à un réseau neuronal modifié (Jackson et al., 2011 ; Neuner et al., 2011). Cette hypothèse s'agence bien à la présence d'anomalies fonctionnelles au niveau des réseaux moteurs chez les patients tics, tel qu'énoncé plus haut (Worbe et al., 2012). Ces anomalies fonctionnelles sont caractérisées par des réseaux neuronaux plus courts, mais contenant davantage de fortes connexions. Ainsi, notre hypothèse d'un mécanisme compensatoire pourrait se traduire par des connexions neuronales plus efficaces (plus courtes, robustes et nombreuses).

À l'opposé, les analyses pour la tâche non-motrice ont révélé que le groupe présentant des tics simples avait un effet *Oddball* réduit comparativement aux groupes à prédominance de tics complexes et contrôle. De plus, la fréquence des tics vocaux était positivement associée avec une P300 frontale plus ample. Ainsi, tandis que l'intensité des tics moteurs était associée avec des mécanismes compensatoires dans la tâche motrice, la sévérité des tics vocaux semble avoir pris ce rôle dans la tâche non-motrice. Une hypothèse pourrait être soulevée en lien avec le débat actuel concernant l'aspect moteur des tics phoniques simples. Certains auteurs soutiennent que les tics vocaux simples pourraient en fait tenir lieu de tics moteurs prenant place au niveau de la bouche et de la gorge. De leur côté, seuls les tics vocaux complexes (comme la palilalie et la coprolalie) seraient associés avec la phénoménologie et l'activité cérébrale phonétique (Robertson, 2008b). Puisque aucun de nos participants ne présentait de tics vocaux complexes, nos résultats suggèrent que, pour la tâche non-motrice, les tics de la bouche et de la gorge (i.e., tics vocaux simples) pourraient être impliqués dans un mécanisme compensatoire similaire à celui présenté ci-dessus pour la tâche motrice. D'un côté, certaines études phénoménologiques utilisant des analyses par composantes principales rapportent que les tics moteurs et vocaux représentent deux facteurs distincts (Alsobrook & Pauls, 2002 ;

Robertson & Cavanna, 2007). De l'autre côté cependant, aucune donnée neurobiologique n'est disponible à ce jour comparant les corrélats neuronaux de patients présentant une prédominance de tics vocaux complexes (i.e., mots et phrases) versus simples (i.e., sons uniquement) (Walkup, Ferrao, Leckman, Stein, & Singer, 2010). Des conclusions sont ainsi difficiles à tirer sur ce sujet, d'autant plus que les tics vocaux se présentent rarement seuls chez les patients (i.e., généralement conjointement avec des tics moteurs), compliquant ainsi l'investigation des régions corticales impliquées dans la production de ce type de tics.

De part et d'autre, nos résultats ne sont pas en accord avec les données rapportées à ce jour chez des patients tics pour des tâches motrices et non-motrices. Au niveau des tâches avec une composante motrice, la plupart des auteurs ont rapporté une P300 intacte chez les patients tics (Johannes et al., 2001 ; Johannes et al., 2002 ; Johannes et al., 2003 ; Oades et al., 1996). Quant aux tâches n'impliquant pas d'aspect moteur, Thibault et al. (2008) ont noté une augmentation de la P300 postérieure pour des patients tics médicamenteux. Ces divergences de résultats pourraient être expliquées par des différences au niveau de la comorbidité ou de la présence de traitement pharmacologique dans les échantillons étudiés. À cet effet, on pense notamment que la P300 serait partiellement affectée par l'activité dopaminergique (Polich, 2007 ; Polich & Criado, 2006). Puisqu'une grande partie des traitements pharmacologiques offerts aux patients tics sont des agonistes dopaminergiques (neuroleptiques), l'inclusion de participants médicamenteux pourra très possiblement brouiller les influences des tics sur la P300. De plus, plusieurs transporteurs dopaminergiques furent identifiés dans les régions motrices et prémotrices (Yoon et al., 2007). Bien que cet effet dopaminergique semble être relié à des aspects plutôt moteurs, il est intéressant de noter que les patients présentant une prédominance de tics simples ont montré une réduction de la P300 dans notre tâche non-motrice. Ceci suggère que la complexité des tics pourrait aussi être un facteur important à prendre en compte dans les paradigmes où aucune réponse motrice n'est sollicitée, notamment pour lesquels l'activité dopaminergique semble moins influente.

Néanmoins, la P300 réduite dans les tâches motrices, tel que retrouvé pour nos participants tics, semble être une caractéristique transnosologique en psychiatrie. En effet, la réduction de la P300 fut retrouvée dans des populations bipolaires (Sokhadze et al., 2011), dépressives (Iv, Zhao, Gong, Chen, & Miao, 2010), Alzheimer (Polich & Corey-Bloom,

2005), TDA/H (Senderecka et al., 2012) et schizophrène (Jeon & Polich, 2003). Dans l'ensemble, ces données suggèrent que les déficits de ces fonctions cognitives retrouvées en mémoire de travail (actualisation contextuelle) soient des caractéristiques non-spécifiques afférentes à plusieurs diagnostics psychiatriques. Conséquemment, nous suggérons que les recherches futures investiguant le fonctionnement cognitif des patients tics devraient prendre en considération les aspects moteurs des tics (simples, complexes) ainsi que les exigences cognitives de la tâche (motrice, non-motrice) dans l'interprétation de leurs résultats, car ces éléments semblent avoir un impact sur les composantes électrocorticales enregistrées.

5. Impacts cliniques de l'étude de la complexité motrice des tics

Tel que mentionné plus tôt en introduction, l'expression comportementale des tics est sans limite, ce qui peut parfois poser certaines difficultés pour les cliniciens lorsqu'il est temps de poser un diagnostic. Effectivement, puisque certains tics complexes (surtout les tics mentaux, tels que compter ou le besoin de symétrie) peuvent facilement être confondus pour des compulsions, les cliniciens ont généralement recours à l'évaluation des affects précédant le comportement. Pour que ce comportement complexe soit considéré comme une compulsion, une anxiété ou une détresse psychologique associée à une obsession doit être préalablement présente. Quant aux tics complexes, ils seraient effectués sans anxiété ou détresse antérieure mais simplement par un besoin (traduction libre de *urge to do*). Cette distinction, bien qu'elle puisse sembler relativement facile à identifier en théorie, peut rapidement devenir très ardue à faire pour des patients démontrant peu de capacités d'introspection ou pour des jeunes enfants qui n'ont pas nécessairement atteint le niveau de développement leur permettant de bien prendre conscience de leurs motivations et affects (Leclerc, Forget, & O'Connor, 2008 ; Miltenberger, Fuqua, & Woods, 1998). Puisque les troubles des tics se présentent généralement vers l'âge de 5 ans, la probabilité que ce problème survienne est non-négligeable. Bien que les études épidémiologiques rapportent que les symptômes obsessionnels-compulsifs apparaissent plus tardivement (i.e., au début de l'âge adulte), de plus en plus de cas pédiatriques de trouble obsessionnel-compulsif sont signalés (Freeman et al., 2014 ; Sanchez-Meca, Rosa-Alcazar, Iniesta-Sepulveda, & Rosa-Alcazar, 2014). Ceci fait bien état de l'importance de poser le bon diagnostic en distinguant bien les tics complexes des

compulsions. Il serait donc intéressant d'investiguer la possibilité que des marqueurs électrocorticaux puissent confirmer le diagnostic.

De plus, l'émission du bon diagnostic est primordiale en ce qui concerne la distinction entre les troubles des tics et les symptômes obsessifs-compulsifs, notamment puisque les traitements offerts sont nettement distincts (Scahill et al., 2006). Au niveau pharmacologique, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont offerts aux patients présentant des symptômes obsessifs-compulsifs, alors que des agents dopaminergiques et adrénergiques sont habituellement suggérés aux patients tics. Une procédure similaire doit aussi être mise en place concernant les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité retrouvés à la fois chez les patients tics et TDA/H. Les stimulants pharmacologiques représentent le traitement de première ligne pour les enfants TDA/H, pour qui ces molécules diminuent l'hyperactivité. Dans le cas où ces stimulants seraient prescrits à des patients tics (présentant aussi des symptômes d'hyperactivité), on rapporte que les symptômes tics ont tendance à s'aggraver (Gadow, Sverd, Sprafkin, Nolan, & Grossman, 1999). Ces données soulignent l'importance d'émettre le bon diagnostic afin de recommander le traitement pharmacologique optimal et éviter toute aggravation des symptômes. De plus, l'administration du traitement pharmacologique adéquat éviterait notamment le développement d'effets secondaires indésirables. Du même coup, un débalancement non-nécessaire des systèmes de neurotransmetteurs du circuit cortico-striato-thalamo-cortical (initialement affecté) serait aussi évité si le bon traitement est initialement prescrit. Par ailleurs, l'émission d'un mauvais diagnostic pourrait partiellement expliquer l'importante proportion de patients réfractaires à leur médication (Martino & Mink, 2013).

L'émergence de nouveaux traitements neurobiologiques non-invasifs, tel que la stimulation magnétique transcrânienne (voir section 2.5, chap. 1), souligne tout autant la nécessité de connaître les corrélats neurologiques associés aux différents symptômes que peuvent présenter les patients tics. Pour l'instant, les régions ciblées par la stimulation magnétique transcrânienne se retrouvent près du réseau sensorimoteur (Orth & Munchau, 2012). Cependant, tel que démontré par Worbe, Gerardin, et al. (2010) ainsi que nos résultats, les patients présentant de manière prédominante des tics simples semblent affectés dans les régions motrices primaires uniquement, alors que ceux présentant des tics complexes

démontrent des anomalies corticales s'étendant jusqu'aux régions frontales. Ainsi, la confirmation de l'implication de réseaux neuronaux distincts entre les patients présentant des niveaux de complexité des tics différents permettrait potentiellement d'obtenir de meilleurs résultats suite au traitement par stimulation magnétique transcrânienne.

Plus récemment, une seconde alternative aux traitements neurobiologiques, nommément le *biofeedback*, a gagné en popularité. Cette technique fait appel à l'auto-modification des processus physiologiques par la reconnaissance de ces derniers par le patient. Des techniques psychologiques et physiologiques sont ainsi utilisées dans le but d'aider le patient à prendre conscience des réponses physiologiques implicites de son corps face aux tics en les rendant explicites. Cette voie de traitement semble prometteuse malgré les premières tentatives négatives qui sont présentement rapportées. En effet, Nagai et al. (2014) ont utilisé une technique de biofeedback électrodermale, dans laquelle une électrode placée sur la main permet d'enregistrer la conductance de la peau et ainsi attester le niveau d'activation du système sympathique⁴¹ du patient, se trouvant devant un écran d'ordinateur. Lorsque l'activation sympathique est élevée, cela signifie que le patient n'est pas dans un état de repos et de relaxation. Selon la conductance enregistrée, un programme informatique informe le patient sur son état physiologique et permet ainsi à celui-ci d'apprendre à prendre conscience de son propre état et du même coup à corriger la situation en pratiquant des techniques de relaxation musculaire et psychologique. Malgré l'effet similaire entre le biofeedback et le traitement placebo dans l'étude de Nagai et al. (2014), cette approche thérapeutique demeure une avenue intéressante. Effectivement, dans le cas où certaines composantes électrophysiologiques seraient corrélées avec la sévérité des tics (comme nos résultats le suggèrent), il serait possible d'imaginer une approche thérapeutique dans laquelle l'enregistrement électrophysiologique continu tiendrait lieu de *neurofeedback* (Messerotti Benvenuti, Buodo, Leone, & Palomba, 2011 ; Zhuo & Li, 2014). Les études électrophysiologiques comme la nôtre permettraient notamment de mieux cibler les régions d'intérêts en fonction du profil phénoménologique du patient afin d'obtenir les meilleurs résultats thérapeutiques possibles.

⁴¹ Le système sympathique est activé en situation de stress afin de produire une réponse rapide de lutte ou fuite (traduction libre de *fight or flight*). Au contraire, le système parasympathique est activé en état de repos.

À un niveau plus psychologique, la confirmation électrophysiologique des processus exécutifs affectés dans les troubles des tics permettrait notamment le raffinement des thérapies cognitivo-comportementales. En identifiant les déficits et habiletés neuropsychologiques et exécutives associées aux différents phénotypes des tics, les cliniciens utilisant des approches cognitives et comportementales pourront mieux cibler leurs interventions.

6. Limites et perspectives futures

La principale limite de notre étude concerne la généralisabilité de nos données. À première vue, l'exclusion de patients présentant des troubles comorbides et suivant un traitement pharmacologique psychoactif semble restreindre de manière considérable l'applicabilité de nos résultats à des patients plus typiques (i.e., médicamentés et aux prises avec d'autres affections psychiatriques). De plus, tel que mentionné en introduction, les données épidémiologiques suggèrent qu'une minorité (environ 12 %) de patients soit représentée par un trouble des tics « pur » (sans comorbidité clinique) (Freeman et al., 2000). Cependant, notre échantillon se compare à ceux rapportés dans la recension des écrits scientifiques au niveau de la sévérité des tics (Crossley, Seri, Stern, Robertson, & Cavanna, 2014 ; Thibault et al., 2008 ; Worbe et al., 2012). Ceci implique notamment que malgré la restriction de notre échantillon à un sous-ensemble de la population d'individus atteints de tics, nos participants sont représentatifs au niveau de la sévérité des symptômes. De plus, tel qu'argumenté lors de l'établissement des objectifs de l'étude, la stricte sélection des participants nous a permis d'investiguer les éléments électrocorticaux qui sont principalement associés à l'expression de tics. Étant donné l'utilisation grandement répandue d'échantillons comorbides et médicamentés, l'interprétation des résultats obtenus dans ces études pourrait être teintée par ces variables. L'apport de nos résultats permet donc d'humblement dissocier quels mécanismes pourraient potentiellement être directement liés à la présence de tics.

Par ailleurs, la taille de notre échantillon se compare à celles utilisées dans des études d'électroencéphalographie. Malgré tout, seulement 24 patients tics furent comparés à 15 individus contrôles sains, ce qui pourrait potentiellement influencer les tailles d'effets observés. À cet effet, nous observons tout de même des tailles d'effets importantes en ce qui concerne la sévérité des tics. Ceci signifie notamment que notre taille d'échantillon était

suffisante pour observer les tailles d'effets anticipées. Le même scénario se présente au niveau des résultats de potentiels évoqués cognitifs. Globalement, puisque nos modèles statistiques furent construits afin de maintenir une puissance de 0.80 et de minimiser le risque d'erreur alpha à 5 %, une taille d'échantillon de 39 semble avoir été suffisante pour observer de larges tailles d'effets. Dans le cas où nous aurions anticipé observer des tailles d'effets plus petites, il aurait effectivement été nécessaire d'augmenter notre taille d'échantillon.

Parallèlement, certains pourront potentiellement nous reprocher l'inclusion de patients présentant un diagnostic des troubles de comportements répétitifs dirigés vers le corps (traduction libre de *Body-Focused Repetitive Behaviors Disorder*, BFRD) dans notre échantillon, surtout compte tenu de leur récente inclusion dans le spectre obsessionnel-compulsif dans la dernière version du DSM (American Psychiatric Association, 2013). Malgré ce point, plusieurs auteurs dénoncent le manque de consensus concernant la conceptualisation et la catégorisation de ces troubles (e.g., (Bate et al., 2011 ; Snorrason, Ricketts, et al., 2012 ; Stein et al., 2010). Tel que présenté en détail dans l'Annexe 5, les troubles inclus dans les BFRD (comme la trichotillomanie⁴², l'excoriation⁴³, etc.) semblent faire l'objet d'une confusion clinique étant donné l'évolution décousue de leurs critères diagnostics et catégorisations à travers les différentes versions du DSM. Ainsi, tel que présenté à la section 2.1 du chapitre 2, nous soutenons qu'une sous-population de patients présentant des BFRD démontre un portrait clinique et neurobiologique similaire à celui des patients tics. De plus, nous croyons que les BFRD pourraient tenir lieu de tics complexes. Néanmoins, cette conceptualisation ne vient pas en contradiction avec la récente association des BFRD avec le spectre obsessionnel-compulsif. Au même titre que les troubles des tics, nous soutenons simplement qu'une grande hétérogénéité phénoménologique caractérise les BFRD rendant leur conceptualisation et catégorisation encore plus ardue. En résumé, plusieurs indices pointent vers le chevauchement entre les BFRD, les troubles des tics et le spectre obsessionnel-compulsif. Au niveau neuropsychologique, on rapporte que l'inhibition motrice (Chamberlain, Odlaug, Boulougouris, Fineberg, & Grant,

⁴² La trichotillomanie est caractérisée par l'arrachage de cheveux et de poils qui se fait de manière assez fréquente et intense pour provoquer des blessures physiques et avoir un impact fonctionnel important sur la vie de la personne.

⁴³ L'excoriation représente le fait de s'arracher la peau avec la même intensité et les mêmes conséquences fonctionnelles que la trichotillomanie.

2009 ; Odlaug, Chamberlain, & Grant, 2010) et l'apprentissage visuospatial (Chamberlain et al., 2009) semblent affectés et que la flexibilité cognitive resterait intacte (Odlaug et al., 2010) dans la trichotillomanie et l'excoriation. Ce profil neuropsychologique est similaire à celui retrouvé chez les patients tics et semble se distinguer de celui des patients TOC (dans lequel la flexibilité cognitive est notamment atteinte) (Remijnse et al., 2013). De plus, des études de neuroimagerie ont identifié une diminution volumétrique du putamen, gyrus frontal inférieur et cortex cingulaire. Tel que présenté dans le présent manuscrit, ces régions sont aussi affectées dans les troubles des tics. Cependant, ces mêmes régions furent tout autant identifiées dans le TOC (Nakao, Okada, & Kanba, 2014). Il est toutefois important de garder en tête que les ganglions de la base ainsi que les régions frontales semblent être communément affectés dans plusieurs autres troubles psychiatriques, comme la schizophrénie (Kambeitz, Abi-Dargham, Kapur, & Howes, 2014). D'un point de vue génétique, des anomalies au niveau du gène SLITRK1 (tel qu'identifié pour les troubles des tics) furent aussi retrouvées chez des patients atteints de BFRD (Zuchner et al., 2006). Au niveau psychologique, on rapporte que des sensations prémonitoires semblables à celles retrouvées dans les troubles des tics sont aussi présentes avant l'exécution du BFRD (Stein et al., 2010). De plus, malgré la possible ressemblance entre les compulsions et les comportements effectués dans les BFRD, aucune pensée obsessionnelle n'est rapportée précédant les BFRD (Phillips et al., 2010). Complémentairement, les BFRD seraient effectués de manière contrôlée (ressemblant plus au TOC) ou automatisée (ressemblant plus aux tics) (Snorrason, Ricketts, et al., 2012). Le dérours temporel des BFRD ressemble beaucoup plus aux troubles des tics, en ce qu'ils apparaissent vers l'adolescence (moyenne 13,5 ans), fluctuent (*wax and wane*) et se résolvent parfois d'eux-mêmes (Gershuny et al., 2006 ; Snorrason, Smari, & Olafsson, 2011 ; Tay, Levy, & Metry, 2004). Du côté thérapeutique, le renversement d'habitudes (efficace pour les troubles des tics et le TOC) ainsi que la clomipramine et la fluoxétine (surtout efficaces pour le TOC) furent démontrés efficaces dans le traitement des BFRD (Peterson, Campise, & Azrin, 1994). Par ailleurs, au niveau des données électrocorticales, les potentiels évoqués pré-moteurs (*Bereitschaftspotential*) ainsi que les potentiels évoqués associés au mouvement (*Movement Associated Potential*) semblent être affectés de manière similaire dans les troubles des tics et les BFRD (O'Connor, Lavoie, Robert, Stip, & Borgeat, 2005). Ces résultats suggèrent notamment que la planification et l'exécution des réponses motrices automatisées et

non-automatisées (contrôlées) seraient autant affectées dans les BFRD que dans les troubles des tics. Au final, il faut garder en tête que plusieurs auteurs ont suggéré que les troubles des tics soient eux aussi catégorisés dans le spectre obsessionnel-compulsif (Phillips et al., 2010) : le SGT et le TOC représentant les deux extrêmes de ce spectre. Pour le moment, il semblerait donc qu'encore beaucoup d'investigations devront être entreprises afin de clarifier les liens qui existent entre ces troubles. Ainsi, puisque notre étude portait principalement sur l'investigation de l'impact moteur, nous soutenons que l'inclusion de patients présentant un diagnostic de BFRD est justifiée en raison des arguments présentés ci-dessus et en Annexe 5.

Dans un autre ordre d'idées, il est important de rappeler que le paradigme *Oddball* utilisé dans la présente étude est construit afin d'induire la composante P300. Tel que présenté ici, d'autres composantes sont aussi identifiables étant donné que plusieurs processus cognitifs doivent prendre place avant l'actualisation contextuelle en mémoire de travail. Ce point constitue une limite, commune aux études de potentiels évoqués cognitifs, car seule l'investigation de notre problématique à l'intérieur de paradigmes explicitement créés pour l'étude de la P200⁴⁴ et/ou de la N200⁴⁵ permettra de confirmer ou d'infirmer nos hypothèses concernant ces deux autres composantes.

Chapitre 4 – Conclusion

Pour conclure, les tics font maintenant l'objet d'un intérêt grandissant dans la communauté scientifique et semblent affecter une proportion significative de la population. Ces troubles diminuent significativement la qualité de vie et ont aussi des impacts sociaux, fonctionnels et émotionnels. Malgré leur récent gain en popularité dans le domaine de la recherche, les connaissances concernant les mécanismes neuronaux à la base des tics sont encore limitées. Notamment, la fluctuation des symptômes et la grande hétérogénéité phénoménologique représentent un obstacle majeur quant à l'évaluation et traitement de ces affections. Puisque des résultats contradictoires furent obtenus dans les études

⁴⁴ La P200 est aussi induite dans des paradigmes de recherche visuelle et d'amorçage (Gibbons & Stahl, 2010; Taylor & Khan, 2000).

⁴⁵ La N200 est aussi induite dans des paradigmes de Go-NoGo et de Flanker (Enriquez-Geppert, Konrad, Pantev, & Huster, 2010; Heil, Osman, Wiegmann, Rolke, & Hennighausen, 2000).

neuropsychologiques et neurophysiologiques, on peut croire que certaines variables rarement prises en compte, comme la complexité des tics et la demande motrice des tâches, pourraient potentiellement expliquer l'hétérogénéité de ces résultats. Parallèlement, les différents phénotypes des tics furent préalablement associés à des patrons corticaux distincts, confirmant que des profils neuronaux différents pourraient expliquer la confusion observée dans la recension des écrits scientifiques. En étudiant la chronométrie des événements cérébraux, nous avons pour but d'évaluer l'impact des différents niveaux de complexité des tics durant deux tâches exigeant différents types de réponses. Nos résultats ont notamment révélé que certaines composantes électrocorticales, comme la N200 et la P300, étaient affectées de façon différente selon la complexité des tics et selon le type de réponse exigé par la tâche à accomplir. Selon nos résultats, la complexité des tics ainsi que la demande motrice des tâches peuvent affecter les mécanismes neuronaux sous-tendant les différentes étapes du traitement de l'information. De plus, ces processus neurocognitifs semblent aussi être affectés par la sévérité des tics et les traits d'impulsivité. En somme, les résultats contradictoires retrouvés dans les études antérieures avec des patients tics pourraient avoir été influencés par la présence de conditions psychiatriques comorbides, le statut médical, l'impulsivité, la complexité des tics et/ou la demande motrice des tâches utilisées. Ainsi, une meilleure compréhension des processus cognitifs affectés au sein des différents profils phénotypiques retrouvés dans les troubles des tics permettra notamment de rendre plus efficace l'évaluation de ces troubles et de mieux cibler les différents traitements.

Bibliographie

- Abelson, J. F., Kwan, K. Y., O’Roak, B. J., Baek, D. Y., Stillman, A. A., Morgan, T. M.,... State, M. W. (2005). Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette’s syndrome. *Science*, 310 (5746), 317-320. doi : 10.1126/science.1116502
- Ackermans, L., Duits, A., van der Linden, C., Tijssen, M., Schruers, K., Temel, Y.,... Visser-Vandewalle, V. (2011). Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Brain*, 134 (Pt 3), 832-844. doi : 10.1093/brain/awq380
- Ackermans, L., Duits, A., van der Linden, C., Tijssen, M., Schruers, K., Temel, Y.,... Visser-Vandewalle, V. (2011). Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Brain*, 134 (Pt 3), 832-844. doi : 10.1093/brain/awq380
- Albin, R. L., Koeppe, R. A., Bohnen, N. I., Nichols, T. E., Meyer, P., Wernette, K.,... Frey, K. A. (2003). Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome. *Neurology*, 61 (3), 310-315.
- Aldington, D., Small, C., Edwards, D., Ralph, J., Woods, P., Jagdish, S., & Moore, R. A. (2014). A survey of post-amputation pains in serving military personnel. *J R Army Med Corps*, 160 (1), 38-41. doi : 10.1136/jramc-2013-000069
- Alho, K., Tottola, K., Reinikainen, K., Sams, M., & Naatanen, R. (1987). Brain mechanism of selective listening reflected by event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 68 (6), 458-470.
- Alsobrook, J. P., 2nd, & Pauls, D. L. (2002). A factor analysis of tic symptoms in Gilles de la Tourette’s syndrome. *Am J Psychiatry*, 159 (2), 291-296.
- American Electroencephalography Society. (1994). Guideline thirteen : guidelines for standard electrode position nomenclature.. *J Clin Neurophysiol*, 11 (1), 111-113.
- American Psychiatric Association (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington D.C. : American Psychiatric Association Mental Hospital Service.
- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Third Edition*. Washington, DC : American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition*. Washington DC, USA : American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (Fifth éd.). Washington, DC : American Psychiatric Association.

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (Fifth éd.). Washington, DC : American Psychiatric Association.
- Andreasen, N. C., Rezai, K., Alliger, R., Swayze, V. W., 2nd, Flaum, M., Kirchner, P.,... O'Leary, D. S. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry*, 49 (12), 943-958.
- Aron, A. R. (2010). From reactive to proactive and selective control : developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry*, 69, e55-e68.
- Atienza, M., Cantero, J. L., & Dominguez-Marin, E. (2002). The time course of neural changes underlying auditory perceptual learning. *Learn Mem*, 9 (3), 138-150. doi : 10.1101/lm.46502
- Baddeley, A. (2003). Working memory and language : an overview. *J Commun Disord*, 36 (3), 189-208.
- Banaschewski, T., Woerner, W., & Rothenberger, A. (2003). Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome : developmental aspects in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol*, 45 (10), 700-703.
- Band, G. P., Ridderinkhof, K. R., & van der Molen, M. W. (2003). Speed-accuracy modulation in case of conflict : the roles of activation and inhibition. *Psychol Res*, 67 (4), 266-279. doi : 10.1007/s00426-002-0127-0
- Barbey, A. K., Colom, R., & Grafman, J. (2013). Architecture of cognitive flexibility revealed by lesion mapping. *Neuroimage*, 82, 547-554. doi : 10.1016/j.neuroimage.2013.05.087
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity : behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol*, 108, 44-79. doi : 10.1016/j.pneurobio.2013.06.005
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions : Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 12 (1), 65-94.
- Bartholow, B. D., Pearson, M. A., Dickter, C. L., Sher, K. J., Fabiani, M., & Gratton, G. (2005). Strategic control and medial frontal negativity : beyond errors and response conflict. *Psychophysiology*, 42 (1), 33-42. doi : 10.1111/j.1469-8986.2005.00258.x
- Bastian, A. J. (2006). Learning to predict the future : the cerebellum adapts feedforward movement control. *Curr Opin Neurobiol*, 16 (6), 645-649. doi : 10.1016/j.conb.2006.08.016
- Bate, K. S., Malouff, J. M., Thorsteinsson, E. T., & Bhullar, N. (2011). The efficacy of habit reversal therapy for tics, habit disorders, and stuttering : a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*, 31 (5), 865-871. doi : 10.1016/j.cpr.2011.03.013

- Baumgardner, T. L., Singer, H. S., Denckla, M. B., Rubin, M. A., Abrams, M. T., Colli, M. J., & Reiss, A. L. (1996). Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology*, 47 (2), 477-482.
- Baym, C. L., Corbett, B. A., Wright, S. B., & Bunge, S. A. (2008). Neural correlates of tic severity and cognitive control in children with Tourette syndrome. *Brain*, 131 (Pt 1), 165-179. doi : 10.1093/brain/awm278
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety : psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, 56 (6), 893-897.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.
- Belluscio, B. A., Jin, L., Watters, V., Lee, T. H., & Hallett, M. (2011). Sensory sensitivity to external stimuli in Tourette syndrome patients. *Mov Disord*, 26 (14), 2538-2543. doi : 10.1002/mds.23977
- Binder, J. R., & Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci*, 15 (11), 527-536.
- Bliss, J. (1980). Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 37 (12), 1343-1347.
- Bloch, M. H., Leckman, J. F., Zhu, H., & Peterson, B. S. (2005). Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology*, 65 (8), 1253-1258. doi : 10.1212/01.wnl.0000180957.98702.69
- Bloch, M. H., Sukhodolsky, D. G., Leckman, J. F., & Schultz, R. T. (2006). Fine-motor skill deficits in childhood predict adulthood tic severity and global psychosocial functioning in Tourette's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 47 (6), 551-559. doi : 10.1111/j.1469-7610.2005.01561.x
- Bloch, M. H., Sukhodolsky, D. G., Leckman, J. F., & Schultz, R. T. (2006). Fine-motor skill deficits in childhood predict adulthood tic severity and global psychosocial functioning in Tourette's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 47 (6), 551-559. doi : 10.1111/j.1469-7610.2005.01561.x
- Bocquillon, P., Bourriez, J. L., Palmero-Soler, E., Molaee-Ardekani, B., Derambure, P., & Dujardin, K. (2014). The spatiotemporal dynamics of early attention processes : A high-resolution electroencephalographic study of N2 subcomponent sources. *Neuroscience*, 271, 9-22. doi : 10.1016/j.neuroscience.2014.04.014
- Bocquillon, P., Bourriez, J. L., Palmero-Soler, E., Molaee-Ardekani, B., Derambure, P., & Dujardin, K. (2014). The spatiotemporal dynamics of early attention processes : A high-resolution electroencephalographic study of N2 subcomponent sources. *Neuroscience*, 271, 9-22. doi : 10.1016/j.neuroscience.2014.04.014

- Bohlhalter, S., Goldfine, A., Matteson, S., Garraux, G., Hanakawa, T., Kansaku, K.,... Hallett, M. (2006). Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome : an event-related functional MRI study. *Brain*, 129 (Pt 8), 2029-2037. doi : 10.1093/brain/awl050
- Bohlhalter, S., Goldfine, A., Matteson, S., Garraux, G., Hanakawa, T., Kansaku, K.,... Hallett, M. (2006). Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome : an event-related functional MRI study. *Brain*, 129 (Pt 8), 2029-2037. doi : 10.1093/brain/awl050
- Bokura, H., Yamaguchi, S., Matsubara, M., & Kobayashi, S. (2002). Frontal lobe contribution to response inhibition process - an ERP study and aging effect. *International Congress Series*, 1232, 17-20. doi : 10.1016/S0531-5131 (01) 00677-X
- Bornstein, R. A., & Yang, V. (1991). Neuropsychological performance in medicated and unmedicated patients with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry*, 148 (4), 468-471.
- Bornstein, R. A., & Yang, V. (2001). Neurological performance in medicated and unmedicated patients with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry*, 148, 468-471.
- Boutros, N. N. (2013). Philosophical differences in standardEEG interpretation between neurology and psychiatry : A historical perspective. Dans N. N. Boutros (dir.), *Standard EEG : A Research Roadmap for Neuropsychiatry* (p. 227). Switzerland : Springer International Publishing Switzerland.
- Boutros, N. N. (2013). Philosophical differences in standardEEG interpretation between neurology and psychiatry : A historical perspective. Dans N. N. Boutros (dir.), *Standard EEG : A Research Roadmap for Neuropsychiatry* (p. 227). Switzerland : Springer International Publishing Switzerland.
- Bronfeld, M., & Bar-Gad, I. (2013). Tic disorders : what happens in the basal ganglia ? *Neuroscientist*, 19 (1), 101-108. doi : 10.1177/1073858412444466
- Brookshire, B. L., Butler, I. J., Ewing-Cobbs, L., & Fletcher, J. M. (1994). Neuropsychological characteristics of children with Tourette syndrome : evidence for a nonverbal learning disability ? *J Clin Exp Neuropsychol*, 16 (2), 289-302. doi : 10.1080/01688639408402639
- Bucci, P., & Galderisi, S. (2011). Physiologic basis of the EEG signal. Dans N. N. Boutros, S. Galderisi, O. Pogarell & S. Riggio (dir.), *Standard Electroencephalography in Clinical Psychiatry : A Practical Handbook*
- Buckholtz, J. W., Treadway, M. T., Cowan, R. L., Woodward, N. D., Li, R., Ansari, M. S.,... Zald, D. H. (2010). Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science*, 329 (5991), 532. doi : 10.1126/science.1185778
- Budman, C. L., Bruun, R. D., Park, K. S., Lesser, M., & Olson, M. (2000). Explosive outbursts in children with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39 (10), 1270-1276. doi : 10.1097/00004583-200010000-00014

- Burd, L., Kerbeshian, P. J., Barth, A., Klug, M. G., Avery, P. K., & Benz, B. (2001). Long-term follow-up of an epidemiologically defined cohort of patients with Tourette syndrome. *J Child Neurol*, 16 (6), 431-437.
- Burd, L., Severud, R., Klug, M. G., & Kerbeshian, J. (1999). Prenatal and perinatal risk factors for Tourette disorder. *J Perinat Med*, 27 (4), 295-302. doi : 10.1515/JPM.1999.042
- Buse, J., Schoenefeld, K., Munchau, A., & Roessner, V. (2013). Neuromodulation in Tourette syndrome : dopamine and beyond. *Neurosci Biobehav Rev*, 37 (6), 1069-1084. doi : 10.1016/j.neubiorev.2012.10.004
- Cardinal, R. N., Pennicott, D. R., Sugathapala, C. L., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2001). Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science*, 292 (5526), 2499-2501. doi : 10.1126/science.1060818
- Carrillo-de-la-Pena, M. T., Galdo-Alvarez, S., & Lastra-Barreira, C. (2008). Equivalent is not equal : primary motor cortex (MI) activation during motor imagery and execution of sequential movements. *Brain Res*, 1226, 134-143. doi : 10.1016/j.brainres.2008.05.089
- Carter, A. S., O'Donnell, D. A., Schultz, R. T., Scahill, L., Leckman, J. F., & Pauls, D. L. (2000). Social and emotional adjustment in children affected with Gilles de la Tourette's syndrome : associations with ADHD and family functioning. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder. J Child Psychol Psychiatry*, 41 (2), 215-223.
- Carter, C. S., & van Veen, V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection : an update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 7 (4), 367-379.
- Casey, B. J., Forman, S. D., Franzen, P., Berkowitz, A., Braver, T. S., Nystrom, L. E.,... Noll, D. C. (2001). Sensitivity of prefrontal cortex to changes in target probability : A functional MRI study. *Human Brain Mapping*, 13 (1), 26-33.
- Cavanna, A. E., & Rickards, H. (2012). The psychopathological spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*. doi : 10.1016/j.neubiorev.2012.10.011
- Cavanna, A. E., Eddy, C., & Rickards, H. E. (2009). Cognitive functioning in Tourette syndrome. *Discov Med*, 8 (43), 191-195.
- Ceponiene, R., Alku, P., Westerfield, M., Torki, M., & Townsend, J. (2005). ERPs differentiate syllable and nonphonetic sound processing in children and adults. *Psychophysiology*, 42 (4), 391-406. doi : 10.1111/j.1469-8986.2005.00305.x
- Chamberlain, S. R., Odlaug, B. L., Boulougouris, V., Fineberg, N. A., & Grant, J. E. (2009). Trichotillomania : neurobiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*, 33 (6), 831-842. doi : 10.1016/j.neubiorev.2009.02.002

- Chang, S. W., McCracken, J. T., & Piacentini, J. C. (2007). Neurocognitive correlates of child obsessive compulsive disorder and Tourette syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*, 29 (7), 724-733. doi : 10.1080/13825580600966383
- Channon, S., Flynn, D., & Robertson, M. M. (1992). Attentional deficits in Gilles de la Tourette's Syndrome. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 5, 170-177.
- Channon, S., Gunning, A., Frankl, J., & Robertson, M. M. (2006). Tourette's syndrome (TS) : cognitive performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology*, 20 (1), 58-65. doi : 10.1037/0894-4105.20.1.58
- Channon, S., Pratt, P., & Robertson, M. M. (2003). Executive function, memory, and learning in Tourette's syndrome. *Neuropsychology*, 17 (2), 247-254.
- Chouinard, S., & Ford, B. (2000). Adult onset tic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68 (6), 738-743.
- Clark, V. P., Fannon, S., Lai, S., & Benson, R. (2001). Paradigm-dependent modulation of event-related fMRI activity evoked by the oddball task. *Human Brain Mapping*, 14 (2), 116-127.
- Coffey, B. J., Biederman, J., Geller, D. A., Spencer, T. J., Kim, G. S., Bellordre, C. A.,... Magovcevic, M. (2000). Distinguishing illness severity from tic severity in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39 (5), 556-561. doi : 10.1097/00004583-200005000-00008
- Cohen, S. C., Leckman, J. F., & Bloch, M. H. (2013). Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 37 (6), 997-1007. doi : 10.1016/j.neubiorev.2012.11.013
- Cohen, S. C., Leckman, J., & Bloch, M. (2013). Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.*
- Colosimo, C. (2011). The differential diagnosis of parkinsonism : A clinical approach. Dans G. K. Wenning, D. E. Riley & C. Colosimo (dir.), *Handbook of atypical parkinsonism*
- Comings, B. G., & Comings, D. E. (1987). A controlled study of Tourette syndrome. V. Depression and mania. *Am J Hum Genet*, 41 (5), 804-821.
- Comings, D. E. (2001). Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 931, 50-83.
- Conelea, C. A., & Woods, D. W. (2008). The influence of contextual factors on tic expression in Tourette's syndrome : a review. *J Psychosom Res*, 65 (5), 487-496. doi : 10.1016/j.jpsychores.2008.04.010

- Conelea, C. A., Woods, D. W., Zinner, S. H., Budman, C. L., Murphy, T. K., Seahill, L. D.,... Walkup, J. T. (2013). The impact of tourette syndrome in adults : results from the tourette syndrome impact survey. *Community Ment Health J*, 49 (1), 110-120. doi : 10.1007/s10597-011-9465-y
- Conelea, C. A., Woods, D. W., Zinner, S. H., Budman, C. L., Murphy, T. K., Seahill, L. D.,... Walkup, J. T. (2013). The impact of tourette syndrome in adults : results from the tourette syndrome impact survey. *Community Ment Health J*, 49 (1), 110-120. doi : 10.1007/s10597-011-9465-y
- Coughlan, A. K., & Hollows, S. E. (1985). The Adult Memory and Information Processing Battery (AMIPB) : Test manual. Psychology Department : St-James's Hospital.
- Crawford, S., Channon, S., & Robertson, M. M. (2005). Tourette's syndrome : performance on tests of behavioural inhibition, working memory and gambling. *J Child Psychol Psychiatry*, 46 (12), 1327-1336. doi : 10.1111/j.1469-7610.2005.01419.x
- Crossley, E., Seri, S., Stern, J. S., Robertson, M. M., & Cavanna, A. E. (2014). Premonitory urges for tics in adult patients with Tourette syndrome. *Brain Dev*, 36 (1), 45-50. doi : 10.1016/j.braindev.2012.12.010
- Cuker, A., State, M. W., King, R. A., Davis, N., & Ward, D. C. (2004). Candidate locus for Gilles de la Tourette syndrome/obsessive compulsive disorder/chronic tic disorder at 18q22. *Am J Med Genet A*, 130A (1), 37-39. doi : 10.1002/ajmg.a.30066
- Culbertson, W. C., & Zillmer, E. A. (1998). The Tower of London (DX) : a standardized approach to assessing executive functioning in children. *Arch Clin Neuropsychol*, 13 (3), 285-301.
- Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., & Brooks, D. J. (1999). Mapping the network for planning : a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain*, 122 (Pt 10), 1973-1987.
- Debes, N. M., Hjalgrim, H., & Skov, L. (2009). The presence of comorbidity in Tourette syndrome increases the need for pharmacological treatment. *J Child Neurol*, 24 (12), 1504-1512. doi : 10.1177/0883073808331363
- Delis, D. C., Freeland, J., Kramer, J. H., & Kaplan, E. (1988). Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience : Construct validation of the California Verbal Learning Test. *Journal of consulting and clinical psychology*, 56 (1), 123-130.
- Demiralp, T., & Ademoglu, A. (2001). Decomposition of event-related brain potentials into multiple functional components using wavelet transform. *Clin Electroencephalogr*, 32 (3), 122-138.

- Deng, H., Le, W. D., Xie, W. J., & Jankovic, J. (2006). Examination of the SLITRK1 gene in Caucasian patients with Tourette syndrome. *Acta Neurol Scand*, 114 (6), 400-402. doi : 10.1111/j.1600-0404.2006.00706.x
- Donchin, E., & Coles, E. M. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating ? *Behavioral and brain sciences*, 11 (3), 357-374.
- Donchin, E., Ritter, W., & McCallum, W. C. (1978). Cognitive psychophysiology : The endogeneous components of the ERP. Dans C. P. Tueting & S. H. Koslow (dir.), *Event-related potentials in man* (p. 349-441). New York : Academic.
- Duncan-Johnson, C. C. (1981). Young Psychophysiolgist Award address, 1980. P300 latency : a new metric of information processing. *Psychophysiology*, 18 (3), 207-215.
- Duncan, C. C., Rumsey, J. M., Wilkniss, S. M., Denckla, M. B., Hamburger, S. D., & Odou-Potkin, M. (1994). Developmental dyslexia and attention dysfunction in adults : Brain potential indices of information processing. *Psychophysiology*, 31, 386-401.
- Dutta, N., & Cavanna, A. E. (2013). The effectiveness of habit reversal therapy in the treatment of Tourette syndrome and other chronic tic disorders : a systematic review. *Funct Neurol*, 28 (1), 7-12.
- Eagle, D. M., Bari, A., & Robbins, T. W. (2008). The neuropsychopharmacology of action inhibition : cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology (Berl)*, 199 (3), 439-456. doi : 10.1007/s00213-008-1127-6
- Eagle, D. M., Tufft, M. R., Goodchild, H. L., & Robbins, T. W. (2007). Differential effects of modafinil and methylphenidate on stop-signal reaction time task performance in the rat, and interactions with the dopamine receptor antagonist cis-flupenthixol. *Psychopharmacology (Berl)*, 192 (2), 193-206. doi : 10.1007/s00213-007-0701-7
- Eapen, V., Lees, A. J., Lakke, J. P., Trimble, M. R., & Robertson, M. M. (2002). Adult-onset tic disorders. *Mov Disord*, 17 (4), 735-740. doi : 10.1002/mds.10180
- Eddy, C. M., Rickards, H. E., & Cavanna, A. E. (2012). Executive functions in uncomplicated Tourette syndrome. *Psychiatry Res*, 200 (1), 46-48. doi : 10.1016/j.psychres.2012.05.023
- Eddy, C. M., Rizzo, R., & Cavanna, A. E. (2009). Neuropsychological aspects of Tourette syndrome : a review. *J Psychosom Res*, 67 (6), 503-513. doi : 10.1016/j.jpsychores.2009.08.001
- Eichele, H., & Plessen, K. J. (2013). Neural plasticity in functional and anatomical MRI studies of children with Tourette syndrome. *Behav Neurol*, 27 (1), 33-45. doi : 10.3233/BEN-120294

- Enriquez-Geppert, S., Konrad, C., Pantev, C., & Huster, R. J. (2010). Conflict and inhibition differentially affect the N200/P300 complex in a combined go/nogo and stop-signal task. *Neuroimage*, 51 (2), 877-887. doi : 10.1016/j.neuroimage.2010.02.043
- Eysenck, S. B., & Eysenck, H. J. (1978). Impulsiveness and venturesomeness : their position in a dimensional system of personality description. *Psychol Rep*, 43 (3 Pt 2), 1247-1255. doi : 10.2466/pr0.1978.43.3f.1247
- Felling, R. J., & Singer, H. S. (2011). Neurobiology of tourette syndrome : current status and need for further investigation. *J Neurosci*, 31 (35), 12387-12395. doi : 10.1523/JNEUROSCI.0150-11.2011
- Fineberg, N. A., Potenza, M. N., Chamberlain, S. R., Berlin, H. A., Menzies, L., Bechara, A.,... Hollander, E. (2010). Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes : a narrative review. *Neuropsychopharmacology*, 35 (3), 591-604. doi : 10.1038/npp.2009.185
- Folstein, J. R., & Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP : a review. *Psychophysiology*, 45 (1), 152-170. doi : 10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x
- Frank, M. C., Piedad, J., Rickards, H., & Cavanna, A. E. (2011). The role of impulse control disorders in Tourette syndrome : an exploratory study. *J Neurol Sci*, 310 (1-2), 276-278. doi : 10.1016/j.jns.2011.06.032
- Fredericksen, K. A., Cutting, L. E., Kates, W. R., Mostofsky, S. H., Singer, H. S., Cooper, K. L.,... Kaufmann, W. E. (2002). Disproportionate increases of white matter in right frontal lobe in Tourette syndrome. *Neurology*, 58 (1), 85-89.
- Freeman, J., Garcia, A., Frank, H., Benito, K., Conelea, C., Walther, M., & Edmunds, J. (2014). Evidence base update for psychosocial treatments for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 43 (1), 7-26. doi : 10.1080/15374416.2013.804386
- Freeman, R. D., Fast, D. K., Burd, L., Kerbeshian, J., Robertson, M. M., & Sandor, P. (2000). An international perspective on Tourette syndrome : selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol*, 42 (7), 436-447.
- Gadow, K. D., Sverd, J., Sprafkin, J., Nolan, E. E., & Grossman, S. (1999). Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (4), 330-336.
- Ganos, C., Roessner, V., & Munchau, A. (2012). The functional anatomy of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*. doi : 10.1016/j.neubiorev.2012.11.004

- Garcia-Larrea, L., Lukaszewicz, A. C., & Mauguiere, F. (1992). Revisiting the oddball paradigm. Non-target vs neutral stimuli and the evaluation of ERP attentional effects. *Neuropsychologia*, 30 (8), 723-741.
- Garcia-Lazaro, H. G., Ramirez-Carmona, R., Lara-Romero, R., & Roldan-Valadez, E. (2012). Neuroanatomy of episodic and semantic memory in humans : a brief review of neuroimaging studies. *Neurol India*, 60 (6), 613-617. doi : 10.4103/0028-3886.105196
- Gershuny, B. S., Keuthen, N. J., Gentes, E. L., Russo, A. R., Emmott, E. C., Jameson, M.,... Jenike, M. A. (2006). Current posttraumatic stress disorder and history of trauma in trichotillomania. *J Clin Psychol*, 62 (12), 1521-1529. doi : 10.1002/jclp.20303
- Gibbons, H., & Stahl, J. (2010). Cognitive load reduces visual identity negative priming by disabling the retrieval of task-inappropriate prime information : an ERP study. *Brain Res*, 1330, 101-113. doi : 10.1016/j.brainres.2010.03.022
- Gilles de la Tourette, G. (1885). Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie (Jumping, Latah, Myriachit). *Archives de neurologie*, 9 (19-42), 158-200.
- Gorman, D. A., Thompson, N., Plessen, K. J., Robertson, M. M., Leckman, J. F., & Peterson, B. S. (2010). Psychosocial outcome and psychiatric comorbidity in older adolescents with Tourette syndrome : controlled study. *Br J Psychiatry*, 197 (1), 36-44. doi : 10.1192/bjp.bp.109.071050
- Gorman, D. A., Thompson, N., Plessen, K. J., Robertson, M. M., Leckman, J. F., & Peterson, B. S. (2010). Psychosocial outcome and psychiatric comorbidity in older adolescents with Tourette syndrome : controlled study. *Br J Psychiatry*, 197 (1), 36-44. doi : 10.1192/bjp.bp.109.071050
- Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., & van den Brink, W. (2006). Neurocognitive functions in pathological gambling : a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction*, 101 (4), 534-547. doi : 10.1111/j.1360-0443.2006.01380.x
- Grados, M. A., & Mathews, C. A. (2009). Clinical phenomenology and phenotype variability in Tourette syndrome. *J Psychosom Res*, 67 (6), 491-496. doi : 10.1016/j.jpsychores.2009.07.011
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 55 (4), 468-484.
- Grill-Spector, K., & Malach, R. (2004). The human visual cortex. *Annu Rev Neurosci*, 27, 649-677.
- Haddad, P. M., & Sharma, S. G. (2007). Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*, 21 (11), 911-936.

- Handy, T. C., Kingstone, A., & Mangun, G. R. (1996). Spatial distribution of visual attention : perceptual sensitivity and response latency. *Percept Psychophys*, 58 (4), 613-627.
- Harcherik, D. F., Leckman, J. F., Detlor, J., & Cohen, D. J. (1984). A new instrument for clinical studies of Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Psychiatry*, 23 (2), 153-160.
- Hariz, M. I., & Robertson, M. M. (2010). Gilles de la Tourette syndrome and deep brain stimulation. *Eur J Neurosci*, 32 (7), 1128-1134. doi : 10.1111/j.1460-9568.2010.07415.x
- Harris, E. L., Schuerholz, L. J., Singer, H. S., Reader, M. J., Brown, J. E., Cox, C.,... Denckla, M. B. (1995). Executive function in children with Tourette syndrome and/or attention deficit hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc*, 1 (6), 511-516.
- Heil, M., Osman, A., Wiegmann, J., Rolke, B., & Hennighausen, E. (2000). N200 in the Eriksen-task : Inhibitory executive process ? *Journal of psychophysiology*, 14 (4), 218.
- Hershey, T., Black, K. J., Hartlein, J. M., Barch, D. M., Braver, T. S., Carl, J. L., & Perlmuter, J. S. (2004). Cognitive-pharmacologic functional magnetic resonance imaging in tourette syndrome : a pilot study. *Biol Psychiatry*, 55 (9), 916-925. doi : 10.1016/j.biopsych.2004.01.003
- Hoekstra, P. J., Dietrich, A., Edwards, M. J., Elamin, I., & Martino, D. (2012). Environmental factors in Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*. doi : 10.1016/j.neubiorev.2012.10.010
- Hoekstra, P. J., Lundervold, A. J., Lie, S. A., Gillberg, C., & Plessen, K. J. (2013). Emotional development in children with tics : a longitudinal population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 22 (3), 185-192. doi : 10.1007/s00787-012-0337-y
- Hoekstra, P. J., Steenhuis, M. P., Kallenberg, C. G., & Minderaa, R. B. (2004). Association of small life events with self reports of tic severity in pediatric and adult tic disorder patients : a prospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry*, 65 (3), 426-431.
- Hoekstra, P. J., Steenhuis, M. P., Kallenberg, C. G., & Minderaa, R. B. (2004). Association of small life events with self reports of tic severity in pediatric and adult tic disorder patients : a prospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry*, 65 (3), 426-431.
- Hollander, E., & Stein, D. J. (2006). *Clinical manual of impulse-control disorders*. Arlington, VA : American Psychiatric Publishing.
- Holroyd, C. B., Pakzad-Vaezi, K. L., & Krigolson, O. E. (2008). The feedback correct-related positivity : sensitivity of the event-related brain potential to unexpected positive feedback. *Psychophysiology*, 45 (5), 688-697. doi : 10.1111/j.1469-8986.2008.00668.x

- Holroyd, C. B., Pakzad-Vaezi, K. L., & Krigolson, O. E. (2008). The feedback correct-related positivity : sensitivity of the event-related brain potential to unexpected positive feedback. *Psychophysiology*, 45 (5), 688-697. doi : 10.1111/j.1469-8986.2008.00668.x
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2007). Distinctions between dorsal and ventral premotor areas : anatomical connectivity and functional properties. *Curr Opin Neurobiol*, 17 (2), 234-242. doi : 10.1016/j.conb.2007.02.003
- Houde, O., Rossi, S., Lubin, A., & Joliot, M. (2010). Mapping numerical processing, reading, and executive functions in the developing brain : an fMRI meta-analysis of 52 studies including 842 children. *Dev Sci*, 13 (6), 876-885. doi : 10.1111/j.1467-7687.2009.00938.x
- Huang, S., Belliveau, J. W., Tengshe, C., & Ahveninen, J. (2012). Brain networks of novelty-driven involuntary and cued voluntary auditory attention shifting. *PLoS One*, 7 (8), e44062. doi : 10.1371/journal.pone.0044062
- Huetzel, S. A., & McCarthy, G. (2004). What is odd in the oddball task ? Prefrontal cortex is activated by dynamic changes in response strategy. *Neuropsychologia*, 42, 379-386.
- Hyer, S. E. (1994). *Personality Questionnaire PDQ-4 +*. New York : New York State Psychiatric Institute.
- Isreal, J. B., Chesney, G. L., Wickens, C. D., & Donchin, E. (1980). P300 and tracking difficulty : evidence for multiple resources in dual-task performance. *Psychophysiology*, 17 (3), 259-273.
- Itard, J. M. G. (1825). Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion, de la préhension et de la voix. *Archives générales de médecine*, 8, 385-407.
- Iv, J., Zhao, L., Gong, J., Chen, C., & Miao, D. (2010). Event-related potential based evidence of cognitive dysfunction in patients during the first episode of depression using a novelty oddball task. *Psychiatry Res*, 182 (1), 58-66.
- Jackson, S. R., Parkinson, A., Jung, J., Ryan, S. E., Morgan, P. S., Hollis, C., & Jackson, G. M. (2011). Compensatory neural reorganization in Tourette syndrome. *Curr Biol*, 21 (7), 580-585. doi : 10.1016/j.cub.2011.02.047
- Jeffries, K. J., Schooler, C., Schoenbach, C., Herscovitch, P., Chase, T. N., & Braun, A. R. (2002). The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome : an FDG PET study III : functional coupling of regional cerebral metabolic rates. *Neuropsychopharmacology*, 27 (1), 92-104. doi : 10.1016/S0893-133X (01) 00428-6
- Jeon, Y. W., & Polich, J. (2001). P300 asymmetry in schizophrenia : a meta-analysis. *Psychiatry Res*, 104 (1), 61-74.

- Jeon, Y. W., & Polich, J. (2003). Meta-analysis of P300 and schizophrenia : patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, 40 (5), 684-701.
- Johannes, S., Weber, A., Muller-Vahl, K. R., Kolbe, H., Dengler, R., & Munte, T. F. (1997). Event-related brain potentials show changed attentional mechanisms in Gilles de la Tourette Syndrome. *Eur J Neurol*, 4 (2), 152-161. doi : 10.1111/j.1468-1331.1997.tb00321.x
- Johannes, S., Weber, A., Muller-Vahl, K. R., Kolbe, H., Dengler, R., & Munte, T. F. (1997). Event-related brain potentials show changed attentional mechanisms in Gilles de la Tourette Syndrome. *Eur J Neurol*, 4 (2), 152-161. doi : 10.1111/j.1468-1331.1997.tb00321.x
- Johannes, S., Wieringa, B. M., Mantey, M., Nager, W., Rada, D., Muller-Vahl, K. R.,... Dietrich, D. (2001). Altered inhibition of motor responses in Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder. *Acta Neurol Scand*, 104 (1), 36-43.
- Johannes, S., Wieringa, B. M., Nager, W., Muller-Vahl, K. R., Dengler, R., & Munte, T. F. (2002). Excessive action monitoring in Tourette syndrome. *J Neurol*, 249 (8), 961-966. doi : 10.1007/s00415-002-0657-9
- Johannes, S., Wieringa, B. M., Nager, W., Rada, D., Muller-Vahl, K. R., Emrich, H. M.,... Dietrich, D. (2003). Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder : event-related brain potentials show similar mechanisms [correction of mechanisms] of frontal inhibition but dissimilar target evaluation processes. *Behav Neurol*, 14 (1-2), 9-17.
- Johnson, R. (1989). Developmental evidence for modality dependent P300 generators : A normative study. *Psychophysiology*, 26, 651-667.
- Johnson, R., Jr., & Donchin, E. (1978). On how P300 amplitude varies with the utility of the eliciting stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 44 (4), 424-437.
- Jonas, M., Thomalla, G., Biermann-Ruben, K., Siebner, H. R., Muller-Vahl, K., Baumer, T.,... Munchau, A. (2010). Imitation in patients with Gilles de la Tourette syndrome--a behavioral study. *Mov Disord*, 25 (8), 991-999. doi : 10.1002/mds.22994
- Kalanithi, P. S., Zheng, W., Kataoka, Y., DiFiglia, M., Grantz, H., Saper, C. B.,... Vaccarino, F. M. (2005). Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 (37), 13307-13312. doi : 10.1073/pnas.0502624102
- Kalanithi, P. S., Zheng, W., Kataoka, Y., DiFiglia, M., Grantz, H., Saper, C. B.,... Vaccarino, F. M. (2005). Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 (37), 13307-13312. doi : 10.1073/pnas.0502624102

- Kambeitz, J., Abi-Dargham, A., Kapur, S., & Howes, O. D. (2014). Alterations in cortical and extrastriatal subcortical dopamine function in schizophrenia : systematic review and meta-analysis of imaging studies. *Br J Psychiatry*, 204 (6), 420-429. doi : 10.1192/bjp.bp.113.132308
- Kamigaki, T., Fukushima, T., Tamura, K., & Miyashita, Y. (2012). Neurodynamics of cognitive set shifting in monkey frontal cortex and its causal impact on behavioral flexibility. *J Cogn Neurosci*, 24 (11), 2171-2185. doi : 10.1162/jocn_a_00277
- Kaplan, R. F., & Stevens, M. (2002). A review of adult ADHD : a neuropsychological and neuroimaging perspective. *CNS Spectr*, 7 (5), 355-362.
- Karp, B. I., Porter, S., Toro, C., & Hallett, M. (1996). Simple motor tics may be preceded by a premotor potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61 (1), 103-106.
- Kataoka, Y., Kalanithi, P. S., Grantz, H., Schwartz, M. L., Saper, C., Leckman, J. F., & Vaccarino, F. M. (2010). Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol*, 518 (3), 277-291. doi : 10.1002/cne.22206
- Kataoka, Y., Kalanithi, P. S., Grantz, H., Schwartz, M. L., Saper, C., Leckman, J. F., & Vaccarino, F. M. (2010). Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol*, 518 (3), 277-291. doi : 10.1002/cne.22206
- Katayama, J., & Polich, J. (1998). Stimulus context determines P3a and P3b. *Psychophysiology*, 35 (1), 23-33.
- Kawohl, W., Bruhl, A., Krowatschek, G., Ketteler, D., & Herwig, U. (2009). Functional magnetic resonance imaging of tics and tic suppression in Gilles de la Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry*, 10 (4 Pt 2), 567-570. doi : 10.1080/15622970802118356
- Kessels, R. P., van Zandvoort, M. J., Postma, A., Kappelle, L. J., & de Haan, E. H. (2000). The Corsi Block-Tapping Task : standardization and normative data. *Applied neuropsychology*, 7 (4), 252-258.
- Key, A. P., Dove, G. O., & Maguire, M. J. (2005). Linking brainwaves to the brain : an ERP primer. *Dev Neuropsychol*, 27 (2), 183-215. doi : 10.1207/s15326942dn2702_1
- Kim, K. H., Kim, J. H., Yoon, J., & Jung, K. Y. (2008). Influence of task difficulty on the features of event-related potential during visual oddball task. *Neurosci Lett*, 445 (2), 179-183. doi : 10.1016/j.neulet.2008.09.004
- Knight, T., Steeves, T., Day, L., Lowerison, M., Jette, N., & Pringsheim, T. (2012). Prevalence of tic disorders : a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*, 47 (2), 77-90. doi : 10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002

- Kok, A. (1988). Overlap between P300 and movement-related-potentials : a response to Verleger. *Biol Psychol*, 27 (1), 51-58.
- Kramer, A. F., Wickens, C. D., & Donchin, E. (1983). An analysis of the processing requirements of a complex perceptual-motor task. *Hum Factors*, 25 (6), 597-621.
- Kwak, C., Dat Vuong, K., & Jankovic, J. (2003). Premonitory sensory phenomenon in Tourette's Syndrome. *Mov Disord*, 18 (12), 1530-1533.
- Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2013). Sustaining attention to simple tasks : a meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. *Psychol Bull*, 139 (4), 870-900. doi : 10.1037/a0030694
- Laverdure, A., O'Connor, K., & Lavoie, M. E. (2013). Cognitive aspects of hyperactivity and overactivity in preadolescents with tourette syndrome. *Psychiatry J*, 2013, 198746. doi : 10.1155/2013/198746
- Lavoie, M. E., Leclerc, J., & O'Connor, K. P. (2013). Bridging neuroscience and clinical psychology : cognitive behavioral and psychophysiological models in the evaluation and treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Neuropsychiatry (London)*, 3 (1), 75-87. doi : 10.2217/npv.12.70
- Lavoie, M. E., Leclerc, J., & O'Connor, K. P. (2013). Bridging neuroscience and clinical psychology : cognitive behavioral and psychophysiological models in the evaluation and treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Neuropsychiatry (London)*, 3 (1), 75-87. doi : 10.2217/npv.12.70
- Lavoie, M. E., Sauvé, G., Morand-Beaulieu, S., Charron, M. P., & O'Connor, K. P. (2014). Effects of obsessive-compulsive disorder symptom intensity on brain electro-cortical activity associated with emotional memory
- Lavoie, M. E., Thibault, G., Stip, E., & O'Connor, K. P. (2007). Memory and executive functions in adults with Gilles de la Tourette syndrome and chronic tic disorder. *Cogn Neuropsychiatry*, 12 (2), 165-181. doi : 10.1080/13546800600826371
- Lazarus, J. E., & Klein, S. K. (2010). Nonpharmacological treatment of tics in Tourette syndrome adding videotape training to self-hypnosis. *J Dev Behav Pediatr*, 31 (6), 498-504. doi : 10.1097/DBP.0b013e3181e56c5d
- Le, K., Liu, L., Sun, M., Hu, L., & Xiao, N. (2013). Transcranial magnetic stimulation at 1Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *J Clin Neurosci*, 20 (2), 257-262. doi : 10.1016/j.jocn.2012.01.049
- Leckman, J. F. (2003). Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Brain Dev*, 25 Suppl 1, S24-28.

- Leckman, J. F., Bloch, M. H., Smith, M. E., Larabi, D., & Hampson, M. (2010). Neurobiological substrates of Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 20 (4), 237-247. doi : 10.1089/cap.2009.0118
- Leckman, J. F., Price, R. A., Walkup, J. T., Ort, S., Pauls, D. L., & Cohen, D. J. (1987). Nongenetic factors in Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 44 (1), 100.
- Leckman, J. F., Riddle, M. A., Hardin, M. T., Ort, S. I., Swartz, K. L., Stevenson, J., & Cohen, D. J. (1989). The Yale Global Tic Severity Scale : initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 28 (4), 566-573. doi : 10.1097/00004583-198907000-00015
- Leckman, J. F., Riddle, M. A., Hardin, M. T., Ort, S. I., Swartz, K. L., Stevenson, J., & Cohen, D. J. (1989). The Yale Global Tic Severity Scale : initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 28 (4), 566-573. doi : 10.1097/00004583-198907000-00015
- Leckman, J. F., Zhang, H., Vitale, A., Lahnin, F., Lynch, K., Bondi, C.,... Peterson, B. S. (1998). Course of tic severity in Tourette syndrome : the first two decades. *Pediatrics*, 102 (1 Pt 1), 14-19.
- Leclerc, J., Forget, J., & O'Connor, K. P. (2008). *Quand le corps fait à sa tête : Le syndrome Gilles de la Tourette*. Québec, Québec : Les Éditions Multimondes.
- Lee, D., & Quessy, S. (2003). Activity in the supplementary motor area related to learning and performance during a sequential visuomotor task. *J Neurophysiol*, 89 (2), 1039-1056. doi : 10.1152/jn.00638.2002
- Leuthold, H., & Jentzsch, I. (2002). Distinguishing neural sources of movement preparation and execution. An electrophysiological analysis. *Biol Psychol*, 60 (2-3), 173-198.
- Li, Y., Wang, L. Q., & Hu, Y. (2009). Localizing P300 generators in high-density event-related potential with fMRI. *Med Sci Monit*, 15 (3), MT47-53.
- Lin, H., Yeh, C. B., Peterson, B. S., Scahill, L., Grantz, H., Findley, D. B.,... Leckman, J. F. (2002). Assessment of symptom exacerbations in a longitudinal study of children with Tourette's syndrome or obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41 (9), 1070-1077. doi : 10.1097/00004583-200209000-00007
- Lin, H., Yeh, C. B., Peterson, B. S., Scahill, L., Grantz, H., Findley, D. B.,... Leckman, J. F. (2002). Assessment of symptom exacerbations in a longitudinal study of children with Tourette's syndrome or obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41 (9), 1070-1077. doi : 10.1097/00004583-200209000-00007
- Linden, D. E. (2005). The p300 : where in the brain is it produced and what does it tell us ? *Neuroscientist*, 11 (6), 563-576. doi : 10.1177/1073858405280524

- Lindin, M., Zurrón, M., & Díaz, F. (2005). Stimulus intensity effects on P300 amplitude across repetitions of a standard auditory oddball task. *Biol Psychol*, 69 (3), 375-385. doi : 10.1016/j.biopsycho.2004.08.001
- Loveless, N. E. (1983). Event-related brain potentials and human performance. Dans A. Gale & J. A. Edwards (dir.), *Physiological correlates of human behavior* (Vol. 2, p. 79-97). London : Academic.
- Luck, D., Danion, J. M., Marrer, C., Pham, B. T., Gounot, D., & Foucher, J. (2010). The right parahippocampal gyrus contributes to the formation and maintenance of bound information in working memory. *Brain Cogn*, 72 (2), 255-263. doi : 10.1016/j.bandc.2009.09.009
- Luck, S. J. (2005). *An introduction to the Event-Related Potential Technique*. Massachusetts : MIT Press.
- Luus, B. M., Van Snellenberg, J. X., & Liotti, M. (2007). To stop or not to stop : a high spatio-temporal resolution study of response inhibition using MEG. *International Congress Series*, 1300, 425-428. doi : 10.1016/j.ics.2007.03.016
- Iv, J., Zhao, L., Gong, J., Chen, C., & Miao, D. (2010). Event-related potential based evidence of cognitive dysfunction in patients during the first episode of depression using a novelty oddball task. *Psychiatry Res*, 182 (1), 58-66. doi : 10.1016/j.psychres.2010.02.005
- Machado-Vieira, R., & Mallinger, A. G. (2012). Abnormal function of monoamine oxidase-A in comorbid major depressive disorder and cardiovascular disease : pathophysiological and therapeutic implications (review). *Mol Med Rep*, 6 (5), 915-922. doi : 10.3892/mmr.2012.1062
- Machado-Vieira, R., & Mallinger, A. G. (2012). Abnormal function of monoamine oxidase-A in comorbid major depressive disorder and cardiovascular disease : pathophysiological and therapeutic implications (review). *Mol Med Rep*, 6 (5), 915-922. doi : 10.3892/mmr.2012.1062
- Malenka, R. C., & Nicoll, R. A. (1999). Long-term potentiation - A decade of progress. *Science*, 285 (5435), 1870-1874.
- Manni, E., & Petrosini, L. (1997). Luciani's work on the cerebellum a century later. *Trends Neurosci*, 20 (3), 112-116.
- Martens, S., & Wyble, B. (2010). The attentional blink : past, present, and future of a blind spot in perceptual awareness. *Neurosci Biobehav Rev*, 34 (6), 947-957. doi : 10.1016/j.neubiorev.2009.12.005
- Martino, D., & Mink, J. W. (2013). Tic disorders. *Continuum (Minneapolis)*, 19 (5 Movement Disorders), 1287-1311. doi : 10.1212/01.CON.0000436157.31662.af

- Mathews, C. A., & Grados, M. A. (2011). Familiality of Tourette syndrome, obsessive-compulsive disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder : heritability analysis in a large sib-pair sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 50 (1), 46-54. doi : 10.1016/j.jaac.2010.10.004
- Mathews, C. A., Waller, J., Glidden, D., Lowe, T. L., Herrera, L. D., Budman, C. L.,... Reus, V. I. (2004). Self injurious behaviour in Tourette syndrome : correlates with impulsivity and impulse control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75 (8), 1149-1155. doi : 10.1136/jnnp.2003.020693
- Mathews, C. A., Waller, J., Glidden, D., Lowe, T. L., Herrera, L. D., Budman, C. L.,... Reus, V. I. (2004). Self injurious behaviour in Tourette syndrome : correlates with impulsivity and impulse control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75 (8), 1149-1155. doi : 10.1136/jnnp.2003.020693
- Matsuda, N., Kono, T., Nonaka, M., Shishikura, K., Konno, C., Kuwabara, H.,... Kano, Y. (2012). Impact of obsessive-compulsive symptoms in Tourette's syndrome on neuropsychological performance. *Psychiatry Clin Neurosci*, 66 (3), 195-202. doi : 10.1111/j.1440-1819.2012.02319.x
- McGuire, J. F., Kugler, B. B., Park, J. M., Horng, B., Lewin, A. B., Murphy, T. K., & Storch, E. A. (2012). Evidence-based assessment of compulsive skin picking, chronic tic disorders and trichotillomania in children. *Child Psychiatry Hum Dev*, 43 (6), 855-883. doi : 10.1007/s10578-012-0300-7
- Melara, R. D., Rao, A., & Tong, Y. (2002). The duality of selection : excitatory and inhibitory processes in auditory selective attention. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 28 (2), 279-306.
- Messerotti Benvenuti, S., Buodo, G., Leone, V., & Palomba, D. (2011). Neurofeedback training for tourette syndrome : an uncontrolled single case study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 36 (4), 281-288. doi : 10.1007/s10484-011-9169-7
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202. doi : 10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Millier, A., Schmidt, U., Angermeyer, M. C., Chauhan, D., Murthy, V., Toumi, M., & Cadi-Soussi, N. (2014). Humanistic burden in schizophrenia : a literature review. *J Psychiatr Res*, 54, 85-93. doi : 10.1016/j.jpsychires.2014.03.021
- Miltenberger, R. G., Fuqua, R. W., & Woods, D. W. (1998). Applying behavior analysis to clinical problems : review and analysis of habit reversal. *J Appl Behav Anal*, 31 (3), 477-469.
- Mink, J. W. (2006). Neurobiology of basal ganglia and Tourette syndrome : basal ganglia circuits and thalamocortical outputs. *Adv Neurol*, 99, 89-98.

- Mol Debes, N. M. (2012). Co-morbid disorders in Tourette syndrome. *Behav Neurol.* doi : 10.3233/BEN-120275
- Moore, A., & Malinowski, P. (2009). Meditation, mindfulness and cognitive flexibility. *Conscious Cogn*, 18 (1), 176-186. doi : 10.1016/j.concog.2008.12.008
- Morris, R. G., Ahmed, S., Syed, G. M., & Toone, B. K. (1993). Neural correlates of planning ability : frontal lobe activation during the Tower of London test. *Neuropsychologia*, 31 (12), 1367-1378.
- Mostofsky, S. H., Wendlandt, J., Cutting, L., Denckla, M. B., & Singer, H. S. (1999). Corpus callosum measurements in girls with Tourette syndrome. *Neurology*, 53 (6), 1345-1347.
- Motlagh, M. G., Katsoyich, L., Thompson, N., Lin, H., Kim, Y. S., Scahill, L.,... Leckman, J. F. (2010). Severe psychosocial stress and heavy cigarette smoking during pregnancy : an examination of the pre- and perinatal risk factors associated with ADHD and Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19 (10), 755-764. doi : 10.1007/s00787-010-0115-7
- Motlagh, M. G., Katsoyich, L., Thompson, N., Lin, H., Kim, Y. S., Scahill, L.,... Leckman, J. F. (2010). Severe psychosocial stress and heavy cigarette smoking during pregnancy : an examination of the pre- and perinatal risk factors associated with ADHD and Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19 (10), 755-764. doi : 10.1007/s00787-010-0115-7
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health : results from the World Health Surveys. *The lancet*, 370 (9590), 851-858.
- Naatanen, R., & Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound : a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24 (4), 375-425.
- Nagai, Y., Cavanna, A. E., Critchley, H. D., Stern, J. J., Robertson, M. M., & Joyce, E. M. (2014). Biofeedback treatment for tourette syndrome : a preliminary randomized controlled trial. *Cogn Behav Neurol*, 27 (1), 17-24. doi : 10.1097/WNN.0000000000000019
- Nakao, T., Okada, K., & Kanba, S. (2014). Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder : Evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68 (8), 587-605. doi : 10.1111/pcn.12195
- Narayana, S., Laird, A. R., Tandon, N., Franklin, C., Lancaster, J. L., & Fox, P. T. (2012). Electrophysiological and functional connectivity of the human supplementary motor area. *Neuroimage*, 62 (1), 250-265. doi : 10.1016/j.neuroimage.2012.04.060

- Neuner, I., Arrubla, J., Ehlen, C., Janouschek, H., Nordt, C., Fimm, B.,... Kawohl, W. (2012). Fine motor skills in adult Tourette patients are task-dependent. *BMC Neurol*, 12, 120. doi : 10.1186/1471-2377-12-120
- Neuner, I., Kupriyanova, Y., Stocker, T., Huang, R., Posnansky, O., Schneider, F., & Shah, N. J. (2011). Microstructure assessment of grey matter nuclei in adult tourette patients by diffusion tensor imaging. *Neurosci Lett*, 487 (1), 22-26. doi : 10.1016/j.neulet.2010.09.066
- Neuner, I., Schneider, F., & Shah, N. J. (2013). Functional neuroanatomy of tics. *Int Rev Neurobiol*, 112, 35-71. doi : 10.1016/B978-0-12-411546-0.00002-0
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task : effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3 (1), 17-26.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task : effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3 (1), 17-26.
- Novak, G., Ritter, W., & Vaughan, H. G., Jr. (1992). Mismatch detection and the latency of temporal judgements. *Psychophysiology*, 29 (4), 398-411.
- O'Connor, K. (2002). A cognitive-behavioral/psychophysiological model of tic disorders. *Behav Res Ther*, 40 (10), 1113-1142.
- O'Connor, K. (2005). *Cognitive-Behavioral Management of Tic Disorders*. England : John Wiley & Sons, Ltd.
- O'Connor, K. P. (2001). Clinical and psychological features distinguishing obsessive-compulsive and chronic tic disorders. *Clin Psychol Rev*, 21 (4), 631-660.
- O'Connor, K. P., Brault, M., Robillard, S., Loisele, J., Borgeat, F., & Stip, E. (2001). Evaluation of a cognitive-behavioural program for the management of chronic tic and habit disorders. *Behav Res Ther*, 39 (6), 667-681.
- O'Connor, K. P., Gareau, D., & Blowers, G. H. (1993). Changes in construals of tic-producing situations following cognitive and behavioral therapy. *Percept Mot Skills*, 77 (3 Pt 1), 776-778.
- O'Connor, K. P., Gareau, D., & Blowers, G. H. (1994). Personal constructs associated with tics. *Br J Clin Psychol*, 33 (Pt 2), 151-158.

- O'Connor, K. P., Lavoie, M. E., Robert, M., Stip, E., & Borgeat, F. (2005). Brain-behavior relations during motor processing in chronic tic and habit disorder. *Cogn Behav Neurol*, 18 (2), 79-88.
- O'Connor, K. P., Lavoie, M. E., Stip, E., Borgeat, F., & Laverdure, A. (2008). Cognitive-behaviour therapy and skilled motor performance in adults with chronic tic disorder. *Neuropsychol Rehabil*, 18 (1), 45-64. doi : 10.1080/09602010701390835
- O'Connor, K. P., St-Pierre-Delorme, M.-E., Leclerc, J., Lavoie, M., & Blais, M. T. (in press). Meta-cognitions in tourette syndrome, tic disorders, and body-focused repetitive disorder. *The canadian journal of psychiatry*, 59 (8).
- O'Connor, K., Lavoie, M. E., & Robert, M. (2001). Preparation and motor potentials in chronic tic and Tourette syndromes. *Brain Cogn*, 46 (1-2), 224-226.
- Oades, R. D., Dittmann-Balcar, A., Schepker, R., Eggers, C., & Zerbin, D. (1996). Auditory event-related potentials (ERPs) and mismatch negativity (MMN) in healthy children and those with attention-deficit or tourette/tic symptoms. *Biol Psychol*, 43 (2), 163-185.
- Oades, R. D., Dittmann-Balcar, A., Schepker, R., Eggers, C., & Zerbin, D. (1996). Auditory event-related potentials (ERPs) and mismatch negativity (MMN) in healthy children and those with attention-deficit or tourette/tic symptoms. *Biol Psychol*, 43 (2), 163-185.
- Odlaug, B. L., Chamberlain, S. R., & Grant, J. E. (2010). Motor inhibition and cognitive flexibility in pathologic skin picking. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (1), 208-211. doi : 10.1016/j.pnpbp.2009.11.008
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness : the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9 (1), 97-113.
- Orth, M., & Munchau, A. (2012). Transcranial magnetic stimulation studies of sensorimotor networks in Tourette syndrome. *Behav Neurol*. doi : 10.3233/BEN-120289
- Osmon, D. C., & Smerz, J. M. (2005). Neuropsychological evaluation in the diagnosis and treatment of Tourette's syndrome. *Behav Modif*, 29 (5), 746-783. doi : 10.1177/0145445505279380
- Osterrieth, P. A. (1944). The test of copying a complex figure : A contribution to the study of perception and memory. *Archives de psychologie*, 30, 286-356.
- Owen, A. M., Doyon, J., Petrides, M., & Evans, A. C. (1996). Planning and spatial working memory : a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci*, 8 (2), 353-364.

- Pappert, E. J., Goetz, C. G., Louis, E. D., Blasucci, L., & Leurgans, S. (2003). Objective assessments of longitudinal outcome in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*, 61 (7), 936-940.
- Paschou, P. (2013). The genetic basis of Gilles de la Tourette Syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*. doi : 10.1016/j.neubiorev.2013.01.016
- Pereira, D. R., Cardoso, S., Ferreira-Santos, F., Fernandes, C., Cunha-Reis, C., Paiva, T. O.,... Marques-Teixeira, J. (2014). Effects of inter-stimulus interval (ISI) duration on the N1 and P2 components of the auditory event-related potential. *Int J Psychophysiol*. doi : 10.1016/j.ijpsycho.2014.09.012
- Peterson, A. L., Campise, R. L., & Azrin, N. H. (1994). Behavioral and pharmacological treatments for tic and habit disorders : a review. *J Dev Behav Pediatr*, 15 (6), 430-441.
- Peterson, B. S., Choi, H. A., Hao, X., Amat, J. A., Zhu, H., Whiteman, R.,... Bansal, R. (2007). Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 64 (11), 1281-1291. doi : 10.1001/archpsyc.64.11.1281
- Peterson, B. S., Choi, H. A., Hao, X., Amat, J. A., Zhu, H., Whiteman, R.,... Bansal, R. (2007). Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 64 (11), 1281-1291. doi : 10.1001/archpsyc.64.11.1281
- Peterson, B. S., Skudlarski, P., Anderson, A. W., Zhang, H., Gatenby, J. C., Lacadie, C. M.,... Gore, J. C. (1998). A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 55 (4), 326-333.
- Peterson, B. S., Staib, L., Scahill, L., Zhang, H., Anderson, C., Leckman, J. F.,... Webster, R. (2001). Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 58 (5), 427-440.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Weller, B. J., & Kopell, B. S. (1985). ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 60 (5), 423-434.
- Phillips, K. A., Stein, D. J., Rauch, S. L., Hollander, E., Fallon, B. A., Barsky, A.,... Leckman, J. (2010). Should an obsessive-compulsive spectrum grouping of disorders be included in DSM-V ? *Depress Anxiety*, 27 (6), 528-555. doi : 10.1002/da.20705
- Picard, N., & Strick, P. L. (2001). Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol*, 11 (6), 663-672.
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol*, 9 (4), 456-479.

- Pire, M., & Van Broeck, N. (2012). Neuropsychological deficits in ADHD : From a global to a differentiated perspective *L'Annee Psychologique*, 112 (1), 145-172.
- Pires, L., Leitao, J., Guerrini, C., & Simoes, M. R. (2014). Event-Related Brain Potentials in the Study of Inhibition : Cognitive Control, Source Localization and Age-Related Modulations. *Neuropsychol Rev.* doi : 10.1007/s11065-014-9275-4
- Plessen, K. J., Royal, J. M., & Peterson, B. S. (2007). Neuroimaging of tic disorders with co-existing attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 16 Suppl 1, 60-70. doi : 10.1007/s00787-007-1008-2
- Plessen, K. J., Wentzel-Larsen, T., Hugdahl, K., Feineigle, P., Klein, J., Staib, L. H.,... Peterson, B. S. (2004). Altered interhemispheric connectivity in individuals with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry*, 161 (11), 2028-2037. doi : 10.1176/appi.ajp.161.11.2028
- Plessen, K. J., Wentzel-Larsen, T., Hugdahl, K., Feineigle, P., Klein, J., Staib, L. H.,... Peterson, B. S. (2004). Altered interhemispheric connectivity in individuals with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry*, 161 (11), 2028-2037. doi : 10.1176/appi.ajp.161.11.2028
- Pogarell, O. (2011). EEG Recording and Analysis. Dans N. N. Boutros, S. Galderisi, O. Pogarell & S. Riggio (dir.), *Electroencephalography in Clinical Psychiatry : A Practical Handbook*
- Polich, J. (2007). Updating P300 : an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, 118 (10), 2128-2148. doi : 10.1016/j.clinph.2007.04.019
- Polich, J. (2012). Neuropsychology of P300. Dans S. J. Luck & E. S. Kappenman (dir.), *Handbook of event-related potential components*
- Polich, J., & Corey-Bloom, J. (2005). Alzheimer's disease and P300 : review and evaluation of task and modality. *Curr Alzheimer Res*, 2 (5), 515-525.
- Polich, J., & Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol*, 60 (2), 172-185. doi : 10.1016/j.ijpsycho.2005.12.012
- Potts, G. F., & Tucker, D. M. (2001). Frontal evaluation and posterior representation in target detection. *Brain Res Cogn Brain Res*, 11 (1), 147-156.
- Potts, G. F., Patel, S. H., & Azzam, P. N. (2004). Impact of instructed relevance on the visual ERP. *Int J Psychophysiol*, 52 (2), 197-209. doi : 10.1016/j.ijpsycho.2003.10.005
- Potts, G., Liotti, M., Tucker, D. M., & Posner, M. I. (1996). Frontal and inferior temporal cortical activity in visual target detection : Evidence from high spatially sampled event-related potentials. *Brain Topogr*, 9, 3-14.

- Pringsheim, T., Doja, A., Gorman, D., McKinlay, D., Day, L., Billingshurst, L.,... Sandor, P. (2012). Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders : pharmacotherapy. *Can J Psychiatry*, 57 (3), 133-143.
- Proenca, C. C., Gao, K. P., Shmelkov, S. V., Raffi, S., & Lee, F. S. (2011). Slitrks as emerging candidate genes involved in neuropsychiatric disorders. *Trends Neurosci*, 34 (3), 143-153. doi : 10.1016/j.tins.2011.01.001
- Rajagopal, S., Seri, & Cavanna, A. E. (2012). Premonitory urges and sensorimotor processing in Tourette syndrome. *Behav Neurol*. doi : 10.3233/BEN-120308
- Randolph, C., Hyde, T. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1993). Tourette's syndrome in monozygotic twins. Relationship of tic severity to neuropsychological function. *Arch Neurol*, 50 (7), 725-728.
- Rektor, I., Brazdil, M., Nestrasil, I., Bares, M., & Daniel, P. (2007). Modifications of cognitive and motor tasks affect the occurrence of event-related potentials in the human cortex. *Eur J Neurosci*, 26 (5), 1371-1380. doi : 10.1111/j.1460-9568.2007.05713.x
- Rektor, I., Brazdil, M., Nestrasil, I., Bares, M., & Daniel, P. (2007). Modifications of cognitive and motor tasks affect the occurrence of event-related potentials in the human cortex. *Eur J Neurosci*, 26 (5), 1371-1380. doi : 10.1111/j.1460-9568.2007.05713.x
- Remijnse, P. L., van den Heuvel, O. A., Nielen, M. M., Vriend, C., Hendriks, G. J., Hoogendijk, W. J.,... Veltman, D. J. (2013). Cognitive inflexibility in obsessive-compulsive disorder and major depression is associated with distinct neural correlates. *PLoS One*, 8 (4), e59600. doi : 10.1371/journal.pone.0059600
- Rezai, K., Andreasen, N. C., Alliger, R., Cohen, G., Swayze, V., 2nd, & O'Leary, D. S. (1993). The neuropsychology of the prefrontal cortex. *Arch Neurol*, 50 (6), 636-642.
- Rif, J., Hari, R., Hamalainen, M. S., & Sams, M. (1991). Auditory attention affects two different areas in the human supratemporal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 79 (6), 464-472.
- Ritter, W., & Vaughan, H. G., Jr. (1969). Averaged evoked responses in vigilance and discrimination : a reassessment. *Science*, 164 (3877), 326-328.
- Ritter, W., Simson, R., & Vaughan, H. (1983). Event-related potential correlates of two stages of information processing in physical and semantic discrimination tasks. *Psychophysiology*, 20, 244-258.
- Ritter, W., Simson, R., Vaughan, H. G., Jr., & Macht, M. (1982). Manipulation of event-related potential manifestations of information processing stages. *Science*, 218 (4575), 909-911.

- Rizzo, R., Gulisano, M., Cali, P. V., & Curatolo, P. (2012). Long term clinical course of Tourette syndrome. *Brain Dev*, 34 (8), 667-673. doi : 10.1016/j.braindev.2011.11.006
- Roberts, S., O'Connor, K., & Belanger, C. (2013). Emotion regulation and other psychological models for body-focused repetitive behaviors. *Clin Psychol Rev*, 33 (6), 745-762. doi : 10.1016/j.cpr.2013.05.004
- Robertson, M. M. (2006). Mood disorders and Gilles de la Tourette's syndrome : An update on prevalence, etiology, comorbidity, clinical associations, and implications. *J Psychosom Res*, 61 (3), 349-358. doi : 10.1016/j.jpsychores.2006.07.019
- Robertson, M. M. (2008a). The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1 : the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res*, 65 (5), 461-472. doi : 10.1016/j.jpsychores.2008.03.006
- Robertson, M. M. (2008b). The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 2 : tentative explanations for differing prevalence figures in GTS, including the possible effects of psychopathology, aetiology, cultural differences, and differing phenotypes. *J Psychosom Res*, 65 (5), 473-486. doi : 10.1016/j.jpsychores.2008.03.007
- Robertson, M. M. (2008b). The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 2 : tentative explanations for differing prevalence figures in GTS, including the possible effects of psychopathology, aetiology, cultural differences, and differing phenotypes. *J Psychosom Res*, 65 (5), 473-486. doi : 10.1016/j.jpsychores.2008.03.007
- Robertson, M. M. (2012). The Gilles de la Tourette syndrome : the current status. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 97 (5), 166-175. doi : 10.1136/archdischild-2011-300585
- Robertson, M. M., & Cavanna, A. E. (2007). The Gilles de la Tourette syndrome : a principal component factor analytic study of a large pedigree. *Psychiatr Genet*, 17 (3), 143-152. doi : 10.1097/YPG.0b013e328015b937
- Robertson, M. M., & Cavanna, A. E. (2009). The neuropsychiatry and neuropsychology of Gilles de la Tourette Syndrome. Dans I. Grant & K. M. Adams (dir.), *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders* (3rd éd., p. 241-266). New York : Oxford University Press.
- Robertson, M. M., Eapen, V., & Cavanna, A. E. (2009). The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome : a cross-cultural perspective. *J Psychosom Res*, 67 (6), 475-483. doi : 10.1016/j.jpsychores.2009.07.010
- Robertson, M. M., Trimble, M. R., & Lees, A. J. (1988). The psychopathology of the Gilles de la Tourette syndrome. A phenomenological analysis. *Br J Psychiatry*, 152, 383-390.

- Roessner, V., Overlack, S., Schmidt-Samoa, C., Baudewig, J., Dechent, P., Rothenberger, A., & Helms, G. (2011). Increased putamen and callosal motor subregion in treatment-naïve boys with Tourette syndrome indicates changes in the bihemispheric motor network. *J Child Psychol Psychiatry*, 52 (3), 306-314. doi : 10.1111/j.1469-7610.2010.02324.x
- Roessner, V., Overlack, S., Schmidt-Samoa, C., Baudewig, J., Dechent, P., Rothenberger, A., & Helms, G. (2011). Increased putamen and callosal motor subregion in treatment-naïve boys with Tourette syndrome indicates changes in the bihemispheric motor network. *J Child Psychol Psychiatry*, 52 (3), 306-314. doi : 10.1111/j.1469-7610.2010.02324.x
- Roessner, V., Plessen, K. J., Rothenberger, A., Ludolph, A. G., Rizzo, R., Skov, L.,... Group, E. G. (2011). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II : pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 20 (4), 173-196. doi : 10.1007/s00787-011-0163-7
- Roessner, V., Plessen, K. J., Rothenberger, A., Ludolph, A. G., Rizzo, R., Skov, L.,... Hoekstra, P. J. (2011). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II : pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 20 (4), 173-196. doi : 10.1007/s00787-011-0163-7
- Roessner, V., Schoenefeld, K., Buse, J., Bender, S., Ehrlich, S., & Munchau, A. (2012). Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette Syndrome. *Neuropharmacology*. doi : 10.1016/j.neuropharm.2012.05.043
- Roland, P. E., Larsen, B., Lassen, N. A., & Skinhoj, E. (1980). Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol*, 43 (1), 118-136.
- Ross, B., & Tremblay, K. (2009). Stimulus experience modifies auditory neuromagnetic responses in young and older listeners. *Hear Res*, 248 (1-2), 48-59. doi : 10.1016/j.heares.2008.11.012
- Rostain, A. L. (2010). Frontal Lobe Disorders in Pediatric Neuropsychology : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Tourette Disorder. Dans C. L. Armstrong & L. Morrow (dir.), *Handbook of medical neuropsychology Application of cognitive neuroscience*
- Rothenberger, A., & Roessner, V. (2013). Functional neuroimaging investigations of motor networks in Tourette syndrome. *Behav Neurol*, 27 (1), 47-55. doi : 10.3233/BEN-120281
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B.,... Eickhoff, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory : a coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage*, 60 (1), 830-846. doi : 10.1016/j.neuroimage.2011.11.050

- Russo, P. M., De Pascalis, V., Varriale, V., & Barratt, E. S. (2008). Impulsivity, intelligence and P300 wave : an empirical study. *Int J Psychophysiol*, 69 (2), 112-118. doi : 10.1016/j.ijpsycho.2008.03.008
- Saccomani, L., Fabiana, V., Manuela, B., & Giambattista, R. (2005). Tourette syndrome and chronic tics in a sample of children and adolescents. *Brain Dev*, 27 (5), 349-352. doi : 10.1016/j.braindev.2004.09.007
- Salisbury, D. F., Rutherford, B., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2001). Button-pressing affects P300 amplitude and scalp topography. *Clin Neurophysiol*, 112 (9), 1676-1684.
- Sanchez-Meca, J., Rosa-Alcazar, A. I., Iniesta-Sepulveda, M., & Rosa-Alcazar, A. (2014). Differential efficacy of cognitive-behavioral therapy and pharmacological treatments for pediatric obsessive-compulsive disorder : a meta-analysis. *J Anxiety Disord*, 28 (1), 31-44. doi : 10.1016/j.janxdis.2013.10.007
- Satterfield, J. H., Schell, A. M., Nicholas, T. W., Satterfield, B. T., & Freese, T. W. (1990). Ontogeny of selective attention effects on event-related potentials in attention-deficit hyperactivity disorder and normal boys. *Biological Psychiatry*, 28, 879-903.
- Scahill, L., Erenberg, G., Berlin, C. M., Jr., Budman, C., Coffey, B. J., Jankovic, J.,... Tourette Syndrome Association Medical Advisory Board : Practice, C. (2006). Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx*, 3 (2), 192-206. doi : 10.1016/j.nurx.2006.01.009
- Schapkin, S. A., Falkenstein, M., Marks, A., & Griefahn, B. (2007). Practice-related effects in a Go-Nogo task. *Percept Mot Skills*, 105 (3 Pt 2), 1275-1288. doi : 10.2466/pms.105.4.1275-1288
- Schieber, M. H. (2001). Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol*, 86 (5), 2125-2143.
- Schrag, A., Gilbert, R., Giovannoni, G., Robertson, M. M., Metcalfe, C., & Ben-Shlomo, Y. (2009). Streptococcal infection, Tourette syndrome, and OCD : is there a connection ? *Neurology*, 73 (16), 1256-1263. doi : 10.1212/WNL.0b013e3181bd10fd
- Schuerholz, L. J., Baumgardner, T. L., Singer, H. S., Reiss, A. L., & Denckla, M. B. (1996). Neuropsychological status of children with Tourette's syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology*, 46 (4), 958-965.
- Scott, W. A. (1962). Cognitive Complexity and Cognitive Flexibility. *Sociometry*, 25 (4), 405-414. doi : 10.2307/2785779
- Senderecka, M., Grabowska, A., Gerc, K., Szewczyk, J., & Chmylak, R. (2012). Event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder : an investigation using an auditory oddball task. *Int J Psychophysiol*, 85 (1), 106-115. doi : 10.1016/j.ijpsycho.2011.05.006

- Shapiro, A. K., & Shapiro, E. (1968). Treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome with Haloperidol. *The british journal of psychiatry*, 114, 345-350.
- Sheppard, D. M., Bradshaw, J. L., Purcell, R., & Pantelis, C. (1999). Tourette's and comorbid syndromes : obsessive compulsive and attention deficit hyperactivity disorder. A common etiology ? *Clin Psychol Rev*, 19 (5), 531-552.
- Shin, N. Y., Lee, T., Kim, E., & Kwon, J. S. (2014). Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder : A meta-analysis. *Psychol Med*, 44 (6), 1121-1130.
- Shomstein, S., & Yantis, S. (2006). Parietal cortex mediates voluntary control of spatial and nonspatial auditory attention. *J Neurosci*, 26 (2), 435-439. doi : 10.1523/JNEUROSCI.4408-05.2006
- Shucard, D. W., Benedict, R. H., Tekok-Kilic, A., & Lichter, D. G. (1997). Slowed reaction time during a continuous performance test in children with Tourette's syndrome. *Neuropsychology*, 11 (1), 147-155.
- Shytle, R. D., Silver, A. A., Sheehan, K. H., Wilkinson, B. J., Newman, M., Sanberg, P. R., & Sheehan, D. (2003). The Tourette's Disorder Scale (TODS) : development, reliability, and validity. *Assessment*, 10 (3), 273-287.
- Siddiqui, E. U., Naeem, S. S., Naqvi, H., & Ahmed, B. (2012). Prevalence of body-focused repetitive behaviors in three large medical colleges of Karachi : a cross-sectional study. *BMC Res Notes*, 5, 614. doi : 10.1186/1756-0500-5-614
- Silverstein, S. M., Como, P. G., Palumbo, D. R., West, L. L., & Osborn, L. M. (1995). Multiple sources of attentional dysfunction in adults with Tourette's Syndrome : comparison with attention deficit-hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 9, 157-164.
- Snijders, A. H., Robertson, M. M., & Orth, M. (2006). Beck Depression Inventory is a useful screening tool for major depressive disorder in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77 (6), 787-789. doi : 10.1136/jnnp.2005.084657
- Snorrason, I., Belleau, E. L., & Woods, D. W. (2012). How related are hair pulling disorder (trichotillomania) and skin picking disorder ? A review of evidence for comorbidity, similarities and shared etiology. *Clin Psychol Rev*, 32 (7), 618-629. doi : 10.1016/j.cpr.2012.05.008
- Snorrason, I., Ricketts, E. J., Flessner, C. A., Franklin, M. E., Stein, D. J., & Woods, D. W. (2012). Skin picking disorder is associated with other body-focused repetitive behaviors : findings from an Internet study. *Ann Clin Psychiatry*, 24 (4), 292-299.
- Snorrason, I., Smari, J., & Olafsson, R. P. (2011). Motor inhibition, reflection impulsivity, and trait impulsivity in pathological skin picking. *Behav Ther*, 42 (3), 521-532. doi : 10.1016/j.beth.2010.12.002

- Sokhadze, E. M., Tasman, A., Tamas, R., & El-Mallakh, R. S. (2011). Event-related potential study of the effects of emotional facial expressions on task performance in euthymic bipolar patients. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 36 (1), 1-13. doi : 10.1007/s10484-010-9140-z
- Spaniol, J., Davidson, P. S., Kim, A. S., Han, H., Moscovitch, M., & Grady, C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval : meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, 47 (8-9), 1765-1779. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.028
- Specht, M. W., Woods, D., Nicotra, C. M., Kelly, L. M., Ricketts, E. J., Conelea, C. A.,... Walkup, J. T. (2012). Effects of tic suppression : Ability to suppress, rebound, negative reinforcement, and habituation to the premonitory urge. *Behaviour Research and Therapy*, 51, 24-30.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain : A brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, 82, 171-177.
- Staley, D., Wand, R., & Shady, G. (1997). Tourette disorder : a cross-cultural review. *Compr Psychiatry*, 38 (1), 6-16.
- Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *Journal of clinical psychology*, 51 (6), 768-774.
- Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E., & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale : An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47, 385-395.
- Starr, A., Aguinaldo, T., Roe, M., & Michalewski, H. J. (1997). Sequential changes of auditory processing during target detection : motor responding versus mental counting. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 105 (3), 201-212.
- Starr, A., Sandroni, P., & Michalewski, H. J. (1995). Readiness to respond in a target detection task : pre- and post-stimulus event-related potentials in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 96 (1), 76-92.
- Stebbins, G. T., Singh, J., Weiner, J., Wilson, R. S., Goetz, C. G., & Gabrieli, J. D. (1995). Selective impairments of memory functioning in unmedicated adults with Gilles de la Tourette's syndrome. *Neuropsychology*, 9 (3), 329-337.
- Steeves, T., McKinlay, B. D., Gorman, D., Billingshurst, L., Day, L., Carroll, A.,... Pringsheim, T. (2012). Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders : Behavioural Therapy, Deep Brain Stimulation and Transcranial Magnetic Stimulation.. *Can J Psychiatry*, 57 (3), 144-151.
- Steeves, T., McKinlay, B. D., Gorman, D., Billingshurst, L., Day, L., Carroll, A.,... Pringsheim, T. (2012). Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders :

- Behavioural Therapy, Deep Brain Stimulation and Transcranial Magnetic Stimulation.. *Can J Psychiatry*, 57 (3), 144-151.
- Stein, D. J., Grant, J. E., Franklin, M. E., Keuthen, N., Lochner, C., Singer, H. S., & Woods, D. W. (2010). Trichotillomania (hair pulling disorder), skin picking disorder, and stereotypic movement disorder : toward DSM-V. *Depress Anxiety*, 27 (6), 611-626. doi : 10.1002/da.20700
- Stern, E., Silbersweig, D. A., Chee, K. Y., Holmes, A., Robertson, M. M., Trimble, M.,... Dolan, R. J. (2000). A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 57 (8), 741-748.
- Storch, E. A., Murphy, T. K., Geffken, G. R., Sajid, M., Allen, P., Roberti, J. W., & Goodman, W. K. (2005). Reliability and validity of the Yale Global Tic Severity Scale. *Psychol Assess*, 17 (4), 486-491. doi : 10.1037/1040-3590.17.4.486
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests : Administration, Norms, and Commentary. (Third Editione éd.). New York, USA : Oxford University Press.
- Suwazono, S., Machado, L., & Knight, R. T. (2000). Predictive value of novel stimuli modifies visual event-related potentials and behavior. *Clin Neurophysiol*, 111 (1), 29-39.
- Swedo, S. E., Leonard, H. L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A. J., Perlmutter, S.,... Dubbert, B. K. (1998). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections : clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 155 (2), 264-271.
- Swedo, S. E., Leonard, H. L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A. J., Perlmutter, S.,... Dubbert, B. K. (1998). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections : clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 155 (2), 264-271.
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, U. (2011). Are the neural correlates of stopping and not going identical ? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *Neuroimage*, 56 (3), 1655-1665. doi : 10.1016/j.neuroimage.2011.02.070
- Tarver, J., Daley, D., & Sayal, K. (2014). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) : an updated review of the essential facts. *Child Care Health Dev.* doi : 10.1111/cch.12139
- Tay, Y. K., Levy, M. L., & Metry, D. W. (2004). Trichotillomania in childhood : case series and review. *Pediatrics*, 113 (5), e494-498.

- Taylor, M. J., & Heaton, R. K. (2001). Sensitivity and specificity of WAIS-III / WMS-III demographically corrected factor scores in neuropsychological assessment. *Journal of the international neuropsychological society*, 7, 867-874.
- Taylor, M. J., & Khan, S. C. (2000). Top-down modulation of early selective attention processes in children. *Int J Psychophysiol*, 37 (2), 135-147.
- Teng, E. J., Woods, D. W., Twohig, M. P., & Marcks, B. A. (2002). Body-focused repetitive behavior problems. Prevalence in a nonreferred population and differences in perceived somatic activity. *Behav Modif*, 26 (3), 340-360.
- Thibault, G., Felezeu, M., O'Connor, K. P., Todorov, C., Stip, E., & Lavoie, M. E. (2008). Influence of comorbid obsessive-compulsive symptoms on brain event-related potentials in Gilles de la Tourette syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 (3), 803-815. doi : 10.1016/j.pnpbp.2007.12.016
- Thibault, G., Felezeu, M., O'Connor, K. P., Todorov, C., Stip, E., & Lavoie, M. E. (2008). Influence of comorbid obsessive-compulsive symptoms on brain event-related potentials in Gilles de la Tourette syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 (3), 803-815. doi : 10.1016/j.pnpbp.2007.12.016
- Thibault, G., O'Connor, K. P., Stip, E., & Lavoie, M. E. (2009). Electrophysiological manifestations of stimulus evaluation, response inhibition and motor processing in Tourette syndrome patients. *Psychiatry Res*, 167 (3), 202-220. doi : 10.1016/j.psychres.2008.03.021
- Thordarson, D. S., Radomsky, A. S., Rachman, S., Shafran, R., Sawchuk, C. N., & Ralph Hakstian, A. (2004). The Vancouver Obsessional Compulsive Inventory (VOCI). *Behav Res Ther*, 42 (11), 1289-1314. doi : 10.1016/j.brat.2003.08.007
- Timmann, D., Drepper, J., Frings, M., Maschke, M., Richter, S., Gerwig, M., & Kolb, F. P. (2010). The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review. *Cortex*, 46 (7), 845-857. doi : 10.1016/j.cortex.2009.06.009
- Tong, Y., Melara, R. D., & Rao, A. (2009). P2 enhancement from auditory discrimination training is associated with improved reaction times. *Brain Res*, 1297, 80-88. doi : 10.1016/j.brainres.2009.07.089
- Tremblay, K. L., Ross, B., Inoue, K., McClannahan, K., & Collet, G. (2014). Is the auditory evoked P2 response a biomarker of learning ? *Front Syst Neurosci*, 8, 28. doi : 10.3389/fnsys.2014.00028
- Unterrainer, J. M., & Owen, A. M. (2006). Planning and problem solving: from neuropsychology to functional neuroimaging. *J Physiol Paris*, 99 (4-6), 308-317. doi : 10.1016/j.jphysparis.2006.03.014

- Vakil, E., & Blachstein, H. (1993). Rey Auditory-Verbal Learning Test : Structure Analysis. *Journal of clinical psychology*, 49 (6), 883-890.
- van de Griendt, J. M., Verdellen, C. W., van Dijk, M. K., & Verbraak, M. J. (2013). Behavioural treatment of tics : habit reversal and exposure with response prevention. *Neurosci Biobehav Rev*, 37 (6), 1172-1177. doi : 10.1016/j.neubiorev.2012.10.007
- van de Wetering, B. J., Martens, C. M., Fortgens, C., Slaets, J. P., & van Woerkom, T. C. (1985). Late components of the auditory evoked potentials in Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*, 87 (3), 181-186.
- van den Heuvel, O. A., Groenewegen, H. J., Barkhof, F., Lazeron, R. H., van Dyck, R., & Veltman, D. J. (2003). Frontostriatal system in planning complexity : a parametric function magnetic resonance version of Tower of London task. *Neuroimage*, 18, 367-374.
- van Woerkom, T. C., Roos, R. A., & van Dijk, J. G. (1994). Altered attentional processing of background stimuli in Gilles de la Tourette syndrome : a study in auditory event-related potentials evoked in an oddball paradigm. *Acta Neurol Scand*, 90 (2), 116-123.
- van Woerkom, T. C., Roos, R. A., & van Dijk, J. G. (1994). Altered attentional processing of background stimuli in Gilles de la Tourette syndrome : a study in auditory event-related potentials evoked in an oddball paradigm. *Acta Neurol Scand*, 90 (2), 116-123.
- van Woerkom, T., Fortgens, C., van de Wetering, B. J., & Martens, C. M. (1988). Contingent negative variations in adults with Gilles de la Tourette syndrome. *Journal of neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51, 630-634.
- Verdellen, C. W. J., Keilers, G. P. J., Cath, D. C., & Hoogduin, C. A. L. (2004). Exposure and response prevention versus habit reversal in Tourette's Syndrome : a controlled study. *Behav Res Ther*, 42, 501-511.
- Verleger, R., Baur, N., Metzner, M. F., & Smigajewicz, K. (2014). The hard oddball : Effects of difficult response selection on stimulus-related P3 and on response-related negative potentials. *Psychophysiology*. doi : 10.1111/psyp.12262
- Verte, S., Geurts, H. M., Roeyers, H., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2005). Executive functioning in children with autism and Tourette syndrome. *Dev Psychopathol*, 17 (2), 415-445.
- Viswanathan, A., Jimenez-Shahed, J., Baizabal Carvallo, J. F., & Jankovic, J. (2012). Deep brain stimulation for Tourette syndrome : target selection. *Stereotact Funct Neurosurg*, 90 (4), 213-224. doi : 10.1159/000337776
- Walkup, J. T., Ferrao, Y., Leckman, J. F., Stein, D. J., & Singer, H. (2010). Tic disorders : some key issues for DSM-V. *Depress Anxiety*, 27 (6), 600-610. doi : 10.1002/da.20711

- Walkup, J. T., Rosenberg, L. A., Brown, J., & Singer, H. S. (1992). The validity of instruments measuring tic severity in Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31 (3), 472-477. doi : 10.1097/00004583-199205000-00013
- Walther, D. J., Peter, J. U., Bashammakh, S., Hortnagl, H., Voits, M., Fink, H., & Bader, M. (2003). Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*, 299 (5603), 76. doi : 10.1126/science.1078197
- Wang, Z., Maia, T. V., Marsh, R., Colibazzi, T., Gerber, A., & Peterson, B. S. (2011). The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 168 (12), 1326-1337. doi : 10.1176/appi.ajp.2011.09111692
- Warbrick, T., Reske, M., & Shah, N. J. (2013). Do EEG paradigms work in fMRI ? Varying task demands in the visual oddball paradigm : Implications for task design and results interpretation. *Neuroimage*, 77, 177-185. doi : 10.1016/j.neuroimage.2013.03.026
- Wardak, C., Ibos, G., Duhamel, J. R., & Olivier, E. (2006). Contribution of the monkey frontal eye field to covert visual attention. *J Neurosci*, 26 (16), 4228-4235. doi : 10.1523/JNEUROSCI.3336-05.2006
- Warren, C. M., Tanaka, J. W., & Holroyd, C. B. (2011). What can topology changes in the oddball N2 reveal about underlying processes ? *Neuroreport*, 22 (17), 870-874. doi : 10.1097/WNR.0b013e32834bbe1f
- Watkins, L. H., Sahakian, B. J., Robertson, M. M., Veale, D. M., Rogers, R. D., Pickard, K. M.,... Robbins, T. W. (2005). Executive function in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*, 35 (4), 571-582.
- Weate, S. J., Newell, S. A., Bogner, J. E., Andrews, J. M., & Drake, M. E., Jr. (1993). Contingent negative variation in Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Electroencephalogr*, 24 (4), 188-191.
- Webster, C. D., & Jackson, M. A. (1997). *Impulsivity : Theory, Assessment and Treatment*. New York, New York : The Guildford Press.
- Weisman, H., Qureshi, I. A., Leckman, J. F., Scahill, L., & Bloch, M. H. (2013). Systematic review : pharmacological treatment of tic disorders--efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neurosci Biobehav Rev*, 37 (6), 1162-1171. doi : 10.1016/j.neubiorev.2012.09.008
- Williamson, C. A., Wahlster, S., Shafi, M. M., & Westover, M. B. (2014). Sensitivity of compressed spectral arrays for detecting seizures in acutely ill adults. *Neurocrit Care*, 20 (1), 32-39. doi : 10.1007/s12028-013-9912-4
- Wilson, C. J. (2004). Basal Ganglia. Dans G. M. Shepherd (dir.), *The Synaptic Organization of the Brain* (Fifth Editione éd., p. 719). New York, USA : Oxford University Press, USA.

- Woodman, G. F. (2010). A brief introduction to the use of event-related potentials in studies of perception and attention. *Atten Percept Psychophys*, 72 (8), 2031-2046. doi : 10.3758/APP.72.8.2031
- Worbe, Y., Gerardin, E., Hartmann, A., Valabregue, R., Chupin, M., Tremblay, L.,... Lehericy, S. (2010). Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 133 (Pt 12), 3649-3660. doi : 10.1093/brain/awq293
- Worbe, Y., Gerardin, E., Hartmann, A., Valabregue, R., Chupin, M., Tremblay, L.,... Lehericy, S. (2010). Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 133 (Pt 12), 3649-3660. doi : 10.1093/brain/awq293
- Worbe, Y., Malherbe, C., Hartmann, A., Pelegrini-Issac, M., Messe, A., Vidailhet, M.,... Benali, H. (2012). Functional immaturity of cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 135 (Pt 6), 1937-1946. doi : 10.1093/brain/aws056
- Worbe, Y., Mallet, L., Golmard, J. L., Behar, C., Durif, F., Jalenques, I.,... Hartmann, A. (2010). Repetitive behaviours in patients with Gilles de la Tourette syndrome : tics, compulsions, or both ? *PLoS One*, 5 (9), e12959. doi : 10.1371/journal.pone.0012959
- Worbe, Y., Mallet, L., Golmard, J. L., Behar, C., Durif, F., Jalenques, I.,... Hartmann, A. (2010). Repetitive behaviours in patients with Gilles de la Tourette syndrome : tics, compulsions, or both ? *PLoS One*, 5 (9), e12959. doi : 10.1371/journal.pone.0012959
- World Health Organization (2010). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*. Geneva : WHO.
- Wright, A., Rickards, H., & Cavanna, A. E. (2012). Impulse-control disorders in gilles de la tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 24 (1), 16-27. doi : 10.1176/appi.neuropsych.10010013
- Yeates, K. O., & Bornstein, R. A. (1994). Attention deficit disorder and neuropsychological functioning in children with Tourette's syndrome. *Neuropsychology*, 8, 65-74.
- Yeung, N., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2004). The neural basis of error detection : conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychol Rev*, 111 (4), 931-959. doi : 10.1037/0033-295X.111.4.939
- Yoon, D. Y., Gause, C. D., Leckman, J. F., & Singer, H. S. (2007). Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome : a postmortem analysis. *J Neurol Sci*, 255 (1-2), 50-56. doi : 10.1016/j.jns.2007.01.069
- Zang, Y., Jia, F., Weng, X., Li, E., Cui, S., Wang, Y.,... Ivry, R. (2003). Functional organization of the primary motor cortex characterized by event-related fMRI during movement preparation and execution. *Neurosci Lett*, 337 (2), 69-72.

- Zhuo, C. Z., & Li, L. (2014). The application and efficacy of combined neurofeedback therapy and imagery training in adolescents with Tourette Syndrome. *Journal of child neurology*, 29 (7), 965-968.
- Ziemann, U., Paulus, W., & Rothenberger, A. (1997). Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry*, 154 (9), 1277-1284.
- Zuchner, S., Cuccaro, M. L., Tran-Viet, K. N., Cope, H., Krishnan, R. R., Pericak-Vance, M. A.,... Ashley-Koch, A. (2006). SLITRK1 mutations in trichotillomania. *Mol Psychiatry*, 11 (10), 887-889. doi : 10.1038/sj.mp.4001865

Annexe 1 – Historique de l'évolution des critères diagnostiques pour le Syndrome de Gilles de la Tourette

| DSM-III | DSM-IV-TR | DSM-5 |
|---|--|---|
| Critère A : Âge d'apparition entre 2 et 15 ans. | Critère A : « Présence de tics moteurs multiples et d'un ou plusieurs tics vocaux à un moment quelconque au cours de l'évolution de la maladie, mais pas nécessairement de façon simultanée. (Un tic est un mouvement ou une vocalisation – soudain, rapide, récurrent, non rythmique et stéréotypé.) » | Critère A : Des tics moteurs multiples ainsi qu'au moins un tic vocal, ont été présents à un certain point durant la maladie, cependant pas nécessairement de manière concurrente. |
| Critère B : Présence de mouvements moteurs récurrents, involontaires, répétitifs, rapides et sans but apparent affectant plusieurs groupes de muscles. | Critère B : « Les tics surviennent à de nombreuses reprises au cours de la journée (généralement par accès), presque tous les jours ou de façon intermittente pendant plus d'une année durant laquelle il n'y a jamais eu d'intervalle sans tics de plus de 3 mois consécutifs. » | Critère B : La fréquence des tics peut fluctuer, mais ceux-ci ont persisté pour plus d'un an depuis la première apparition des tics. |
| Critère C : Tics vocaux multiples. | Critère C : « La perturbation entraîne une souffrance marquée ou une altération significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants. » | Critère C : L'apparition des tics se fait avant l'âge de 18 ans. |
| Critère D : Habilité à supprimer les mouvements de façon volontaire pendant quelques minutes à plusieurs heures. | Critère D : « Début avant l'âge de 18 ans. » | Critère D : La perturbation n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex., la cocaïne) ou d'une autre affection médicale (p. ex., la chorée d'Huntington ou encéphalite postvirale). |
| Critère E : Variations dans l'intensité des symptômes au cours des semaines et des mois. | Critère E : « La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (p.ex., stimulants) ni à une affection médicale générale (p.ex., chorée d'Huntington ou encéphalite virale). » | |
| Critère F : Les symptômes durent plus d'une année. | | |

Annexe 2 – Description détaillée des critères diagnostiques du Syndrome de Gilles de la Tourette dans le DSM-5

Critère A

Le premier critère postule notamment que le patient SGT doit obligatoirement présenter différents tics moteurs de même qu’au minimum un tic vocal à un certain moment au cours de la maladie. Concernant ce point, une étude longitudinale suggère que l’apparition du tic phonique se fait majoritairement quelques années suivant la première manifestation du tic moteur (Leckman et al., 1998). Ainsi, le critère A semble se montrer limitatif en ce sens où celui-ci encourage potentiellement les diagnostics provisoires. Bien que du point de vue du patient, cette nuance ne semble pas être lourde de conséquences, il en est peut-être autrement en ce qui concerne la recherche. Certains phénomènes ne survenant qu’au tout début du SGT pourraient ainsi passer inaperçu et la compréhension globale du trouble resterait donc limitée.

De plus, la définition même du tic phonique est présentement controversée dans la recension des écrits SGT (Robertson, 2008b). Certains auteurs postulent qu’un tic phonique simple pourrait être considéré comme un tic moteur puisque le son émis n’est que le résultat d’une contraction des muscles de la gorge (Robertson, 2008b ; Walkup et al., 2010). Dans cette optique, seuls les tics vocaux complexes (e.g., écholalie) tiendraient alors lieu de tics phoniques, venant ainsi complètement *reconceptualiser* le construit SGT. Ce point vient donc remettre en question la dissociation qui existe dans le DSM-5 entre les diagnostics SGT et les troubles des tics persistants (chroniques).

Ainsi, les problèmes de définition du tic phonique de même que l’incertitude concernant l’absence de différences génétiques (Cuker, State, King, Davis, & Ward, 2004) et neurobiologiques (Worbe, Gerardin, et al., 2010) entre les troubles des tics persistants (chroniques) et le SGT forment une critique nosologique incontournable. En effet, puisque le seul critère séparant ces deux troubles est la présence des deux types de tics dans l’un (SGT) et d’un seul de ceux-ci dans l’autre (troubles des tics persistants chroniques), il est possible de

remettre en question l'obligation de présenter à la fois des tics moteurs et vocaux afin de poser le diagnostic SGT.

Critère B

Aucune critique puisque l'exigence de ne présenter aucun intervalle sans tics de plus de 3 mois fut retirée.

Critère C

Robertson qualifie particulièrement ce critère d'arbitraire principalement puisque l'âge limite est passé de 15 ans (DSM-III), à 21 ans (DSM-III-R) à 18 ans (DSM-IV & DSM-5) sans que la recension des écrits scientifiques n'ait pu apporter de données empiriques soutenant ces changements (Robertson, 2008a). Parallèlement, le *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) n'admet pas d'âge maximum pour poser un diagnostic SGT (World Health Organization, 2010). Ainsi, du point de vue de la recherche, la comparaison entre les études devient limitée puisque les échantillons pourront avoir été sélectionnés selon différents critères.

D'un autre côté, bien que les tics se manifestent durant l'enfance pour la majorité des patients SGT, quelques cas d'apparition tardive des tics (après 18 ans) ont été rapportés (Chouinard & Ford, 2000 ; Eapen, Lees, Lakke, Trimble, & Robertson, 2002). La prévalence est si faible qu'aucune donnée statistique n'est disponible pour le moment et tient lieu d'explication pour l'absence d'études portant sur la comparaison étiologique des cas d'apparition typiques (avant 18 ans) et tardifs. Pour l'instant, Chouinard et Ford (2000) suggèrent que l'apparition tardive des tics fasse partie du spectre SGT en raison de l'absence de différences phénoménologiques.

Critère D

Aucune critique.

Annexe 3 – Description détaillée des troubles psychiatriques concomitants aux tics selon leur présentation habituelle et selon leur présentation dans le cadre du SGT

Le trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité

Présentation habituelle

Le TDA/H est une trouble psychiatrique neurodéveloppemental caractérisé par la présence de niveaux inappropriés d'hyperactivité, d'inattention et d'impulsivité (Tarver, Daley, & Sayal, 2014). La prévalence mondiale du TDA/H est estimée à 5 % pour les enfants d'âge scolaire et à 2.5 % pour les adultes (Tarver et al., 2014). Bien que les symptômes se résorbent pour une minorité de patients, la plupart d'entre eux, jusqu'à 70 % (Kaplan & Stevens, 2002), conserveront le diagnostic tout au long de leur vie. On rapporte aussi que les patients TDA/H présentent des troubles cognitifs, surtout dans le domaine du fonctionnement exécutif. Plus précisément, le modèle de Barkley (1997) caractérise ce déficit des fonctions exécutives selon un manque d'inhibition se traduisant par des difficultés d'organisation de la pensée, une faible capacité d'inhibition motrice et cognitive ainsi qu'une mémoire de travail limitée (Pire & Van Broeck, 2012).

Présentation en concomitance avec le SGT

Chez les enfants tics, on rapporte qu'environ 40 à 50 % d'entre eux obtienne un double-diagnostic SGT-TDA/H (Martino & Mink, 2013). Des analyses longitudinales ont permis d'observer que les symptômes d'inattention et d'hyperactivité apparaissent généralement avant même les premiers tics (Leckman et al., 1998). De plus, Rizzo, Gulisano, Cali, et Curatolo (2012) rapportent, suite à leur évaluation longitudinale prospective de 10 ans, que 62 % des patients SGT + TDA/H ont vu leurs symptômes d'inattention et d'hyperactivité disparaître. Cette diminution ne semble pas se concrétiser pour les enfants présentant seulement un TDA/H, car on estime que 70 % d'entre eux seront encore aux prises avec les

symptômes d'inattention et d'hyperactivité à l'âge adulte. Au niveau du fonctionnement exécutif, on observe que l'addition d'un diagnostic de TDA/H chez les patients SGT, comparativement aux patients présentant seulement un SGT, augmente les risques de déficits au niveau de la performance motrice, de la flexibilité cognitive (Martino & Mink, 2013), des troubles d'apprentissage et de conduite (Gorman et al., 2010) ainsi que des problèmes sociaux et de sous-performance scolaire (Channon et al., 2003). On observe quelques recoupements au niveau des troubles exécutifs entre les populations TDA/H, SGT + TDA/H et SGT. D'ailleurs, l'étude des fonctions cognitives dans le SGT fut jusqu'à présent investiguée chez des populations où la présence de troubles concomitants n'était pas contrôlée. Par conséquent, il est difficile de savoir si les difficultés exécutives préalablement identifiées, par exemple concernant les troubles d'inhibition et de mémoire de travail, constituent des symptômes cardinaux du SGT ou simplement de symptômes additionnels dus à un trouble concomitant.

Au niveau du traitement, Debes, Hjalgrim, et Skov (2009) ont observé que les enfants SGT + TDA/H recevaient plus de traitements pharmacologiques que les enfants présentant seulement un SGT (Roessner, Plessen, et al., 2011). Il semblerait qu'il pourrait exister certains liens neuro-étiologiques entre le SGT et le TDA/H, notamment au niveau de dysfonctions métaboliques (observées en IRMf) retrouvées dans la région préfrontale dorsolatérale et les circuits limbiques associés aux ganglions de la base et au thalamus (Sheppard, Bradshaw, Purcell, & Pantelis, 1999). De plus, l'observation d'un plus haut taux de TDA/H dans les familles où un membre présente des tics, suggère que des bases génétiques pourraient lier les deux troubles (Mathews & Grados, 2011).

Le trouble obsessionnel-compulsif

Présentation habituelle

Le TOC est caractérisé par la présence d'obsessions et de compulsions. Les obsessions sont des pensées intrusives et récurrentes causant de l'anxiété ou une détresse psychologique chez l'individu. Les compulsions, quant à elles, suivent les obsessions et se manifestent sous forme de rituels moteurs (e.g., se laver les mains) ou mentaux (e.g., compter, prier). Le TOC apparaît habituellement au début de l'âge adulte (entre 14 à 35 ans) et les femmes sont généralement plus affectées que les hommes (American Psychiatric Association, 2013). Les obsessions et les

compulsions consomment beaucoup de temps dans la vie des patients TOC. À titre indicatif, plus d'une heure par jour doit être dédiée à ces compulsions pour recevoir un diagnostic. Les patients TOC peuvent avoir plusieurs obsessions/compulsions dans différents domaines (e.g., nettoyage, ordre, vérification). Le temps passé à accomplir les compulsions peut rendre la personne totalement incapable de maintenir un emploi ou de fonctionner dans la vie quotidienne. Une récente méta-analyse rapporte que les domaines cognitifs les plus atteints dans le TOC sont la mémoire de travail visuospatiale ainsi que certaines sphères du fonctionnement exécutif, plus précisément les capacités d'organisation et de planification (Shin, Lee, Kim, & Kwon, 2014).

Présentation en concomitance avec le SGT

On rapporte que jusqu'à 30 % des patients présentant principalement un TOC a un historique - ou présente conjointement - un trouble des tics (American Psychiatric Association, 2013). Parallèlement, on observe des symptômes obsessifs-compulsifs chez jusqu'à 50 % des patients présentant principalement des tics (Cohen et al., 2013). D'ailleurs, les patients tics peuvent présenter des symptômes obsessifs-compulsifs plus légers, sans nécessairement mener à un double diagnostic de tics-TOC. Ces observations ont porté plusieurs auteurs à croire que les deux troubles pouvaient être biologiquement liés. Cette idée a donné lieu à de nombreuses études étiologiques dans plusieurs domaines (e.g., génétique, imagerie, épidémiologie). À cet effet, certaines données suggèrent que la pathogénèse des symptômes obsessifs-compulsifs serait similaire à celle retrouvée dans le SGT et impliquerait des anomalies de fonctionnement dans le circuit limbique et les ganglions de la base (dans un circuit orbitofrontal-thalamocortical) (Sheppard et al., 1999). De plus, au niveau phénoménologique et neuropsychologique, la présence d'obsessions chez un individu présentant principalement un trouble des tics est associée avec une augmentation de la sévérité des tics, une diminution de la qualité de vie et un moins bon fonctionnement exécutif (i.e., inhibition et mémoire) (Mol Debes, 2012). Un point important est soulevé par une étude de Matsuda et al. (2012) qui rapporte que les effets cognitifs des symptômes obsessifs-compulsifs ne sont pas les mêmes dépendamment du sous-type prédominant de TOC (e.g., agression, symétrie, nettoyage, etc). Ces données viennent complexifier davantage l'impact que peut avoir un TOC concomitant

sur le profil neurocognitif de patients SGT. À ce sujet, Robertson et Cavanna (2009) suggèrent que les symptômes obsessifs-compulsifs présents chez les patients tics soient cliniquement différents de ceux retrouvés chez des individus TOC sans tics.

Annexe 4 – Ensemble des diagnostics présents dans les troubles des tics

Selon la dernière version (5^e) du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) (American Psychiatric Association, 2013), cinq diagnostics peuvent être posés lorsqu'un individu présente des tics : i) le Syndrome de Gilles de la Tourette (SGT), ii) le Trouble Tic moteur ou vocal Persistants (chronique), iii) le Trouble des tics provisoire, iv) le Trouble de tics autrement spécifié et v) le Trouble de tics non-spécifié (traduction libre du DSM-5 2013) (American Psychiatric Association, 2013). Parallèlement, la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (*International Classification of Diseases*, ICD) (World Health Organization, 2010) reconnaît sensiblement les mêmes cinq diagnostics possibles lors de la présence de tics : i) le Trouble des tics transitoires, ii) le Trouble des tics moteurs ou vocaux chronique, iii) le Trouble de tic moteur et vocal combinés (de la Tourette), iv) les Troubles de tics autres et v) les Troubles de tics non-spécifiés (traduction libre de la 10^e révision de l'ICD) (World Health Organization, 2010).

Peu importe le manuel utilisé, le clinicien faisant face à un patient présentant des tics doit rester vigilant dans l'établissement de son diagnostic, car lors de cette prise de décision, l'évaluation de plusieurs éléments est nécessaire. Plus précisément, la nature, fréquence, durée des tics et l'âge d'apparition doivent être évalués.

Le SGT est diagnostiqué lorsque le patient présente plusieurs tics moteurs et au moins un tic vocal. Toutefois, il n'est pas obligatoire que les tics moteurs et vocaux se présentent de manière concurrente pour obtenir le diagnostic. Lors de la présence d'un seul type de tic, c'est-à-dire soit moteur ou vocal, on parle alors de tics chroniques. Le Trouble tic provisoire est utilisé lorsqu'un ou plusieurs tics, moteurs ou vocaux, persistent pendant moins d'une année. Lorsque la présentation des tics ne correspond pas aux critères des troubles précédemment mentionnés, le clinicien peut choisir de poser le diagnostic de Trouble des tics autrement spécifié accompagné de la raison spécifique pour le choix de cette catégorie (e.g., lorsque les tics apparaissent tardivement). Finalement, lors d'une même situation et lorsque le

clinicien ne possède pas assez d'information pour émettre un spécificateur, il peut poser le diagnostic de Trouble de tics non-spécifié.

En somme, on observe donc une hiérarchie des diagnostics des tics selon leur durée et leur nature.

Annexe 5 – Historique de l'évolution des critères diagnostiques des Body-Focused Repetitive Behaviors Disorder (BFRD)

Les troubles de comportements répétitifs centrés sur le corps, ou *Body-Focused Repetitive Behaviors Disorder (BFRD)*, furent au centre d'un grand débat étiologique et nosologique durant la révision du DSM pour sa cinquième version.

Tout d'abord, notons que les BFRD font référence à un groupe de comportements problématiques dirigés vers le corps se manifestant de façon récurrente et répétée, tels que la trichotillomanie (i.e., arracher des cheveux/poils), l'excoriation (i.e., arracher ou gratter la peau) et l'onychophagie (i.e., se ronger les ongles) (Roberts et al., 2013).

Historiquement, les BFRD furent regroupés, dissociés et classés sous différentes catégories diagnostiques. En 1952, la première apparition des BFRD (appelé *Habit Disturbances*) dans le DSM-I se retrouve dans la même catégorie que les tics sous les réactions d'ajustement de l'enfance (traduction libre de *adjustment reaction of childhood*) (American Psychiatric Association, 1952). Seulement plus tard en 1980 dans le DSM-III (American Psychiatric Association, 1980), on retrouve une deuxième apparition des BFRD dans les conditions associées aux troubles d'anxiété excessive : « [...] *sometimes there is an excess of motor restlessness or nervous habits such as nail biting or hair pulling* [...] ». Les troubles d'anxiété excessive étaient à ce moment retrouvés dans la catégorie des troubles habituellement diagnostiqués durant la première, deuxième enfance ou adolescence. Par la suite, en 1994 dans le DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), les BFRD ne sont plus associés avec les troubles d'anxiété, mais bien classés comme des troubles de mouvements stéréotypés (aussi appelés désordres d'habitudes) et font partie de la catégorie des troubles autres diagnostiqués durant la première, deuxième enfance ou adolescence. Les stéréotypies étaient définies comme des comportements moteurs répétitifs, non fonctionnels et en apparence entêtés (*seemingly driven*). Cependant, les patients pouvaient avoir développé des méthodes pour s'auto-contrôler (*self-restrain*). Pour considérer un comportement comme

étant une stéréotypie, ce dernier ne devait pas être expliqué par des compulsions ou des tics et ce, malgré sa ressemblance externe avec ceux-ci. Le tableau clinique se dressant à cette époque donne donc l'impression de grandement complexifier le diagnostic des patients présentant des comportements moteurs atypiques ; puisque selon les définitions présentées ci-haut, un tic moteur complexe, une stéréotypie et une compulsion pouvaient en théorie se manifester de manière extrêmement similaire.

Pour la trichotillomanie, le portrait se complique davantage lors de la parution du DSM-IV, car celle-ci est relocalisée dans la catégorie des *Troubles du contrôle des impulsions non classés ailleurs*. Quant à l'excoriation est alors associée aux troubles des mouvements stéréotypés, de même qu'au « trouble : peur d'une dysmorphie corporelle » incluse dans les troubles somatoformes. Ainsi, en étant associée aux troubles du contrôle de l'impulsion, la trichotillomanie était alors caractérisée par : i) la sensation d'une tension grandissante expérimentée juste avant l'arrachage de cheveux/poils ou lors de l'effort effectué afin de résister à l'exécution du comportement et ii) un sentiment de gratification, de plaisir ou de soulagement suivant l'arrachage de cheveux/poils.

Lors de l'élaboration de la cinquième version du DSM, Stein et al. (2010) ont revu exhaustivement les données disponibles dans la recension des écrits scientifiques afin d'émettre des recommandations quant à la catégorisation de la trichotillomanie, de l'excoriation et des troubles des mouvements stéréotypés. En résumé, les auteurs recommandent notamment d'inclure la trichotillomanie dans la catégorie des BFRD qui serait distincte du TOC et de ses troubles associés (e.g., trouble d'une peur de dysmorphie corporelle). De plus, ils considèrent que l'excoriation devrait suivre les critères diagnostiques de la trichotillomanie sans toutefois l'inclure dans les BFRD, majoritairement en raison du manque de données empiriques. Finalement, les auteurs suggèrent que les critères pour les troubles de mouvements stéréotypés soient clarifiés et simplifiés afin de les enligner avec ceux de la trichotillomanie et l'excoriation. En somme, Stein et al. (2010) semblent donc croire que les comportements auto-mutilatoires, répétés, récurrents et dirigés vers le corps soient regroupés et distingués du TOC.

Au final, dans le DSM-5 paru en 2013 (American Psychiatric Association, 2013), on classe le trouble des mouvements stéréotypés dans la catégorie des troubles moteurs. De plus, on les différencie des tics car les stéréotypies sont alors décrites comme étant anatomiquement plus fixes et de plus longue durée que les tics qui eux, sont habituellement brefs, rapides et fluctuent dans leur localisation. De surcroît, on distingue aussi les stéréotypies des compulsions par l'absence de pensées obsessives survenant préalablement au comportement. Quant à eux, la trichotillomanie et l'excoriation possèdent chacune leur diagnostic et sont regroupées dans la catégorie des TOC et troubles associés. Complémentairement, dans la sous-catégorie des autres troubles reliés au TOC, on retrouve notamment les BFRD qui sont caractérisés par des comportements répétés et récurrents dirigés vers le corps (e.g., onychophagie, morsure des lèvres et mâchage de l'intérieur des joues). On précise d'ailleurs qu'il doit y avoir présence de tentatives répétées afin d'arrêter ou diminuer les comportements et que ces derniers doivent causer une détresse cliniquement significative et/ou des problèmes sociaux/fonctionnels.

Parallèlement dans l'ICD-10, la trichotillomanie est retrouvée dans les troubles d'habitudes et d'impulsion qui sont caractérisés par des actes répétés n'ayant pas de motivation rationnelle claire ne pouvant être contrôlés et nuisant généralement aux intérêts du patient ou d'autres personnes. Plus particulièrement, la trichotillomanie est définie comme une perte notable de cheveux/poils causée par une incapacité récurrente à résister à l'impulsion d'arracher les cheveux/poils. De plus, l'arrachage de cheveux/poils est précédé par l'intensification d'une tension et suivi par une sensation de soulagement ou de gratification. On note aussi que d'autres types de troubles d'habitudes et d'impulsion peuvent être diagnostiqués sans toutefois donner d'exemples.

L'excoriation n'est pas retrouvée dans l'ICD-10 (World Health Organization, 2010), contrairement aux troubles des mouvements stéréotypés classés dans les autres troubles comportementaux et émotionnels apparaissant durant l'enfance et l'adolescence. Les stéréotypies sont alors représentées par des mouvements volontaires, répétitifs, stéréotypés, non-fonctionnels et souvent rythmiques qui ne font pas partie d'une entité psychiatrique ou neurologique. On rapporte que les stéréotypies auto-mutilatoires peuvent inclure le cognement de la tête, l'endommagement des yeux par les doigts et la morsure des mains, lèvres ou

d'autres parties du corps. On exclut cependant le rongement des ongles, les troubles des tics et la trichotillomanie.

Au final, le tableau des BFRD ne semble pas encore à ce jour suffisamment compris pour nous permettre d'être confiants dans l'établissement de théories étiologiques et nosologiques. Nous argumentons dans le présent ouvrage que les BFRD, exécutés par une sous-population de patients, soient une manifestation de tics moteurs très complexes. Les données empiriques retrouvées dans la recension des écrits scientifiques concernant ce sujet sont présentées plus en détail à la section 6 du chapitre 3.

Annexe 6 – Tableaux sommaires des résultats statistiques des MANOVAs principales

POUR LA TÂCHE MOTRICE

| | P200 - LAT | P200 - AMP | N200 – LAT | N200 - AMP | P300 - LAT | P300 - AMP |
|---|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| C | (F(1,36) = 21.36, p<.001) | (F (1,36) = 60.05 p <.001) | | | | (F(1,36) = 149.70, p<.001) |
| C X G | | | | | | |
| R | (F(2,35) = 22.46, p<.001) | | | | | |
| R X G | | | | | | |
| H | | | (F (1,36) = 4.70, p <.05) | (F(1,36) = 4.60, p <.05) | | |
| H X G | | | | | | |
| C X R | (F(2,35) = 19.07, p<.001) | (F (2,35) = 42.38, p <.001) | | (F(2,35) = 3.80, p <.05) | (F(2,35) = 11.60, p<.001) | (F(2,35) = 11.06, p<.001) |
| C X R X G | | | | | (F (2,36) = 7.01, p <.05) | (F (2,36) = 3.4, p <.05) |
| C X H | | | (F (1,36) = 7.90, p <.01) | (F(1,36) = 5.80, p <.05) | | |
| C X H X G | | | | | | |
| R X H | | | | | | |
| R X H X G | | | | | | |
| C X R X H | | | | | (F (2,35) = 4.90, p <.05) | |
| C X R X H X G | | | | | | |
| G | | | | | (F (2,36) = 3.90, p <.05) | (F (2,36) = 4.1, p <.05) |
| C : Condition R : Région H : Hémisphère G : Groupe | | | | | | |

POUR LA TÂCHE NON-MOTRICE

| | P200 - LAT | P200 - AMP | N200 – LAT | N200 - AMP | P300 - LAT | P300 - AMP |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------|
| C | (F(1,36) = 20.20, p<.001) | (F(1,36) = 73.70, p<.001) | (F (1,36) = 4.40, p <.05) | (F (1,36) = 4.40, p <.05) | | (F (1,36) = 121.50, p <.001) |
| C X G | | | | | | |
| R | (F(2,36) = 6.20, p<.005) | (F(2,35) = 7.80, p <.005) | (F (2,35) = 7.7, p <.005) | (F(2,35) = 22.10, p<.001) | | (F (2,35) = 17.20, p <.001) |
| R X G | | (F(5,33) = 2.8, p <.05) | | | | |
| H | | | | | | |
| H X G | | | | | | |
| C X R | | (F (2,35) = 31.9, p <.05) | (F(2,35) = 10.60, p<.001) | (F (2,35) = 8.80, p <.001) | | (F (2,35) = 57.70, p <.001) |
| C X R X G | | | | | (F (5.33) = 3.7, p <.01) | (F (2,36) = 3.90, p <.05) |
| C X H | | | | | | (F (1,36) = 18.40, p <.001) |
| C X H X G | | | | | | |
| R X H | | | | (F (2,35) = 6.30, p <.005) | | |
| R X H X G | | | | (F (2,36) = 3.70, p <.05) | | |
| C X R X H | (F(2,35) = 3.60, p <.05) | | | | | |
| C X R X H X G | | (F (2,39) = 3.36, p <.05) | | (F (2,36) = 5.70, p <.01) | | |
| G | | | (F (1,36) = 3.90, p <.05) | | | |
| C : Condition R : Région H : Hémisphère G : Groupe | | | | | | |